

〔部会資料〕

対照薬の提供及び譲受の申し合わせ
(紳士協定)
アンケート結果に基づく改定事項の検討

2005年11月

日本製薬工業協会
医薬品評価委員会 臨床評価部会

はじめに

比較試験の対照薬は、日本製薬工業協会（以下、製薬協）の自主申し合わせである「対照薬の提供及び譲受に関する申し合わせ」（以下、申し合わせ）に基づいて提供・譲受が行われている。本申し合わせは1981年7月に制定された後、3度の改定が行われた（2001年4月が直近の改定）。2004年度臨床評価部会のタスクフォース8（以下、本TF）では、申し合わせの運用上の課題について加盟会社へのアンケートを実施し、その結果を踏まえて改定事項を検討した。本TFがまとめた改定案は、2005年9月14日の製薬協理事総会で承認され、同年11月1日より実施されることになった。本報告書は、改定事項の検討経緯を詳細にまとめたものである。改定趣旨の一層の理解にお役立ていただきたい。

改定事項の検討にあたり、申し合わせの意義を考えると、申し合わせでは、依頼会社は、提供会社となる先発またはそれに準じる会社から対照薬が提供されることを前提に、試験実施計画書（案）等を提供会社に提出して内容確認を受けなければならず、場合によっては試験実施計画書（案）の一部変更などの対応を迫られることになるが、提供会社によって品質と識別不能性が確保された対照薬およびそのプラセボ製剤を入手することができる。一方、提供会社は、対照薬およびそのプラセボ製剤を提供する代わりに、依頼会社の試験実施計画書（案）への意見・要望や、比較試験成績の利用に事前了承を求めたりすることができる。申し合わせではこのような依頼会社と提供会社のそれぞれの立場における便益性を踏まえながら、同一薬効領域で競合することになる両社間に紳士的な対応を促す基準を定めている。

しかしながら、実際は申し合わせに基づく対照薬入手が必ずしも円滑に運用されず、必要以上に時間を要するケースや倫理的、科学的妥当性に基づかず提供を断られるケースも生じている。また、比較試験成績の利用においても、製品情報概要や添付文書等への利用は一般的には受け入れられていない。このほかに国内臨床試験を取り巻く環境の変化として、日米欧の3極で並行した臨床開発を進めていくケースが増えてきており、今後、日本における本申し合わせの存在が対照薬入手の足かせとなり、3極同時開発が遅れる、あるいは実施できないなどの要因となりうることも懸念される。

これらの問題は、申し合わせの内容を改めて見直す時期が来ていることを意味しており、さらには、申し合わせを存在意義から見詰め直す必要があることを提起していると考えられた。申し合わせの存在意義の検討には、日本と欧米における対照薬提供・譲受の違いを把握することも必要になると考えた。

そこで、対照薬提供・譲受の事例調査に基づく申し合わせの課題を明確にしていくとともに、存在意義についても検討し、今後の対照薬提供・譲受のための申し合わせの改定事項をまとめた。この改定が今後の比較試験における対照薬提供・譲受のあり方についての一つの転換点になることを期待する。

2005年 11月

2004年度 臨床評価部会タスクフォース8

「対照薬の提供及び譲受の取扱いに関する検討」

目次

1. 活動内容.....	1
1.1 アンケート実施に向けた事前検討.....	1
1.2 臨床評価部会に対するアンケートの実施と結果のまとめ	1
1.3 アンケート結果を踏まえた改定事項の検討	3
1.4 申し合わせの改定事項とその影響に関する考察.....	3
2. アンケート実施に向けた事前検討	4
2.1 存在意義の検討	4
2.2 TFにおける事例収集(概略)	4
2.3 事例に基づく課題とそれぞれの立場からの検討	5
3. 臨床評価部会に対するアンケートの実施.....	10
3.1 基本的な考え方	10
3.2 アンケート実施の概略	10
4. アンケート結果のまとめ	12
4.1 依頼事例	12
4.2 提供事例	18
4.3 共通事項・申し合わせの存在意義	23
5. 調査結果を踏まえた改定の考察.....	33
5.1 調査結果に基づく申し合わせの存在意義.....	33
5.2 調査結果に基づく提供依頼・譲受の手順の改定方針.....	34
5.3 申し合わせ改善事項の検討(共通事項のアンケート結果の考察を中心に).....	35
6. 申し合わせの主な改定事項とその影響の考察.....	42
6.1 主な改定事項.....	42
6.2 改定事項を反映した改訂文とその影響考察.....	43
7. まとめ	50

別添:

別添1. アンケート結果

依頼事例(実薬対照検証試験)

提供事例(実薬対照検証試験)

共通事項

別添2. 申し合わせの改訂文(現行との比較)

別添2-1 申し合わせ本文

別添2-2 覚書例示

別添3. 対照薬提供・譲受に係る安全性情報の覚書の例示案

別添4. 欧米の対照薬の実情調査

参考:調査時の質問票

1. 活動内容

「対照薬の提供及び譲受に関する申し合わせ」（以下、申し合わせ）の現状の問題点と、それに対する改善策の検討を進めるにあたり、臨床評価部会加盟会社の意見を把握するためにアンケートを行うこととした。アンケートではタスクフォース 8（以下、本 TF）で抽出した論点について各社の意見を広く集め、それらを踏まえて申し合わせの改定事項をまとめた。

以下に主な活動内容をまとめた。

1.1 アンケート実施に向けた事前検討

申し合わせの現状を把握し、問題点がどこにあり、どのような改善が必要なのかを検討するために、本 TF 内で議論し、論点を明確にする必要があると考えた。また、申し合わせの改定事項の検討に加え、申し合わせの存在意義についても取り上げ、国内の比較試験の対照薬調達に申し合わせがどのような意義を持っているかについても検討した。

1.1.1 存在意義の検討

存在意義を検討するにあたり、欧米の対照薬の調達状況を調べる必要があると考えた。一般的に、申し合わせは日本独自の運用であり、欧米では市販品を購入して対照薬にしていると言われている。そこで、このような日本と欧米の違いについて、具体的に実情を調査してみることとした。

外資系製薬企業 4 社の本国本社が欧米で実施する比較試験の対照薬をどのように入手しているかについて質問票を作成し、回答への協力を依頼した。また、対照薬に関する品質確保の対応や安全性情報の対応についても調査した。これらの調査ならびに結果の考察は、臨床評価部会加盟会社へのアンケート集計と並行して行った。申し合わせの存在意義や改定事項の考察においては、欧米の調査結果と国内のアンケート結果の両方を踏まえて検討した。

欧米の対照薬の調達に関する実情調査は、別添 4 にまとめた。

1.1.2 本 TF の事例検討に基づく論点整理

最近の対照薬提供・譲受の事例を本 TF 内で収集し、課題（問題点）の検討を行った。収集した事例を詳細に協議し、対照薬調達における申し合わせとして改善すべき課題を抽出した。これらの課題について、提供会社の立場と依頼会社の立場の両方からどのような問題点があるかを検討し、申し合わせ改定の論点としてまとめた。予め絞り込んだ論点についてアンケートで意見を聴取することにより、それらの意見を改善提案に効率的に反映できると考えた。

1.2 臨床評価部会に対するアンケートの実施と結果のまとめ

臨床評価部会加盟会社へのアンケート調査を実施し、本 TF 内の事前検討から抽出した申し合わせ改定の論点について意見聴取を行った。また、提供、譲受（依頼）の事例を広く収集し、申し合わせの運用に関する現状を把握することとした。

1.2.1 アンケートの実施

以下の質問項目について、2004 年 10 月 12 日～11 月 8 日の期間でアンケートを実施した。

- ①依頼事例に対する質問項目
- ②提供事例に対する質問項目
- ③依頼会社と提供会社に共通の質問項目

→申し合わせ改善に関する意向調査と申し合わせの存在意義について

依頼事例または提供事例は、2001年4月以降に「依頼した」あるいは「依頼を受けた」事例を対象とした。

1.2.2 アンケート結果のまとめ

臨床評価部会加盟 86社中、65社から回答を得た（回答率：75.6%）。

依頼事例：72件、提供事例：60件、共通事項：66件

全回答事例の集計結果は、2005年1月17日に「アンケート結果の速報版」として回答会社へ提供した。

本報告書では、申し合わせ改定の論点に焦点を絞って検討するにあたって、依頼事例と提供事例については、実薬対照検証試験における事例に絞り検討した。これらの集計結果は、別添1に依頼事例、提供事例、共通事項のアンケート結果として添付した。

依頼事例：

- 1) 回答72件のうち、実薬対照検証試験は49件で、対照薬の入手にあたって苦慮した事項の有無に回答があった42件について内容を検討した。さらに、42件のうち、2001年4月以降の依頼事例で実際に対照薬を入手できた事例29件については、文書依頼から譲受までの期間が6ヵ月以内の事例と6ヵ月を超えた事例に層別した集計も行った。
- 2) 申し合わせに基づかずに入手した事例および依頼を断られた事例は、2001年3月以前の事例も含めて集計した。

申し合わせに基づかずに入手した事例：4件

実薬対照検証試験で依頼を断られた事例：8件

提供事例：

- 1) 回答60件のうち、実薬対照検証試験は40件で、対照薬の提供にあたって苦慮した事項の有無に回答があった34件について内容を検討した。さらに、34件のうち、2001年4月以降の提供事例で実際に対照薬を提供した事例（交渉中の1件を除く）24件については、文書依頼の受領から提供までの期間が6ヵ月以内の事例と6ヵ月を超えた事例に層別した集計も行った。
- 2) 提供されなかった事例は、いずれも2001年4月以降の事例であった。

実薬対照検証試験で提供されなかった事例：5件

共通事項：

- 1) 原則として、回答会社として1件の回答をお願いしたが、1社のみ2件の回答があっ

たため、最終的に 66 件の回答となった。

2) 申し合わせ全体への総合コメントは 26 社 (27 件) から回答を得た。現行の申し合わせに対する各社の意見を別添 1 に示した。

1.3 アンケート結果を踏まえた改定事項の検討

臨床評価部会加盟会社に対するアンケート結果に基づいて、申し合わせの改定事項をまとめた。検討にあたり、欧米での対照薬調達の実情調査結果も踏まえて改定の方針を検討した。

最近の対照薬提供・譲受の事例調査、共通事項の改善提案に対する調査結果、ならびに申し合わせの存在意義に関する調査結果について考察し、現行申し合わせで改定が必要と考えられる事項について具体的な背景や補足説明とともに改定事項をまとめた。

また、申し合わせの覚書例示で「別途両社で協議する」ことになっている対照薬提供・譲受を行った場合の安全性情報の取り扱いに関する覚書の例示案についても検討し、別添 3 としてまとめた。

1.4 申し合わせの改定事項とその影響に関する考察

改定ポイントの検討結果を申し合わせの本文に反映し改訂文としてまとめた。別添 2-1 に申し合わせ本文と別添 2-2 覚書例示について、現行と改訂文の比較を示し、備考欄に改定の主な趣旨を記載した。報告書本文の第 6 章では、主な改定事項の補足説明と、改定内容が及ぼす影響考察をまとめた。

2. アンケート実施に向けた事前検討

対照薬の提供または譲受の実際の場合では、申し合わせという決められたルールに従うべきという原則と、一方では遵守の例外を排除しきれないという現実的な側面の両方の課題に直面する。また、これらの課題は提供する側、依頼する側の立場の違いから、相手方の問題点という形でクローズアップされてくる。このような形で挙がってくる申し合わせの課題を見てみると、果たして日本の臨床開発において申し合わせは必要なのかという根本的な疑問に突き当たる。欧米では、日本のような提供会社と依頼会社の交渉過程を経ずに購入した市販品を対照薬としており、対照薬の準備に係る問題はそれほど見当たらないのではないかとの見方もある。

このような状況について、本 TF では、申し合わせの存在意義という根本的な課題を踏まえた検討が必要であると考えた。存在意義の検討には、欧米での対照薬調達が実際にどのように行われ、どのような課題があるのかについて情報を入手することとした。

また、存在意義の検討と併せて、現在の国内の対照薬の提供・譲受の状況を正確に把握するために本 TF 内で事例検討を行った。事例検討に基づいて、申し合わせ改定のための論点を整理した。

以下に事前検討の概略を示す。

2.1 存在意義の検討

欧米の対照薬調達状況については、本 TF メンバーの外資系製薬企業を中心にそれぞれの本国本社に質問票を送付した。質問内容と調査結果を「別添 4. 欧米の対照薬の実情調査」にまとめた。調査対象となった外資系製薬企業 4 社はいずれもグローバルに臨床開発を展開している。

この調査結果と臨床評価部会加盟会社へのアンケート結果を勘案して、申し合わせの存在意義を検討することとした。

また、次項 2.2 および 2.3 の本 TF 内の事例検討においても、申し合わせの存在意義に関する議論を重ねた。

2.2 TF における事例収集(概略)

申し合わせの実情を把握するために、本 TF 内で対照薬の提供・譲受の事例調査を行った。

下記の要領で事例を収集した。

対象：TF メンバー 11 社（内資 8 社、外資 3 社）

実施時期：2004 年 6 月～7 月

対象事例：原則として 2000 年以降に提供または譲受（依頼）した事例

調査内容：試験の目的（探索的、検証的等）、提供・譲受に要した期間、長期化の主要因・背景

その結果、提供または譲受（依頼）のそれぞれについて約 20 例ずつが収集された（2000 年以前の事例も一部含む）。TF メンバーの 11 社中、9 社から提供事例・依頼事例の両方の事例提供があった。これらの事例ごとに背景や問題点を検討し、申し合わせの課題を整理した。

2.3 事例に基づく課題とそれぞれの立場からの検討

個々の事例検討から、現行の申し合わせに基づく対照薬提供・譲受の課題を絞り込んでいった。これらの課題を提供する側および依頼する側のそれぞれの立場から検討し、双方の立場を踏まえた論点を抽出した。その結果、対照薬の提供依頼および譲受の手順（以下、「提供依頼・譲受の手順」と略す）において、提供会社は、プラセボ製剤を製造するための準備・対応が最も大きな負荷になっていると考えられた。依頼会社は、対照薬の入手の目処が立たないため、比較試験の開始時期が定まらないことが最も大きな負荷になっている。また、比較試験成績の取り扱いについてもいくつかの課題がみられた。以下に申し合わせの課題とその論点を示す。

1) 比較試験の対象範囲

現行の申し合わせでは、いわゆる検証的な二重盲検比較試験以外の探索的試験や臨床薬理試験、市販後臨床試験等についても、申し合わせに従う必要があると誤解されるような表記となっている。実際は、探索的試験や臨床薬理試験の対照薬の提供を依頼された事例がある一方、市販品を購入して試験を実施している事例や市販品による試験を実施したいとの申し出を受けた事例もあった。また、薬物相互作用試験では事前に提供を依頼される事例や、事後に市販品で実施した旨の報告を受ける事例もあった。このような状況から、比較試験の対象範囲における探索的試験等の取り扱いについて検討する必要があると考えた。

提供会社の考え方	依頼会社の考え方
(1) 安全性情報の観点から、どのような試験に自社品が使用されているのかを把握しておく必要があるのではないかな。	(1) Phase I や臨床薬理試験、探索的試験は申し合わせの対象外にできないか。申し合わせに基づく対照薬入手のための交渉は大きな負荷である。
(2) 検証的な二重盲検比較試験以外の試験においても対照薬の準備、試験内容のレビュー等の労力を割くのは負担である。	(2) 相互作用試験に使用する薬剤も申し合わせに基づくべきか、判断に迷う。

上記の検討を踏まえた論点

現行の申し合わせの記載を踏襲するのか、あるいは検証的な二重盲検比較試験以外は対象外であることを明確に示すべきなのか。 →「探索的試験、・・・等においても対照薬の提供を依頼する場合」とは、依頼会社が提供会社への依頼を不要と判断する場合は、これらの試験には申し合わせを適用しないということであると解釈される。
相互作用試験はどのように言及すべきか。

2) 提供依頼・譲受の手順：提供会社の立場から

提供会社は自社の製造計画を調整してプラセボ製剤の製造計画を組み込む必要があるため、必ずしも依頼会社の希望時期に提供できるとは限らない。事例検討では、提供会社はプラセボ製剤の製造を如何に円滑に行うかに苦心している事実が示された。

提供依頼・譲受の手順における文書依頼のタイミングは、提供側の製造準備と依頼側の資料準備を勘案する必要がある。提供会社の立場から考えると、プラセボ製剤が円滑に製

造計画に組み込めるタイミングであることと、提供可否の判断のための試験実施計画書（案）の検討が可能であることが必要であると考えられた。

提供会社の考え方

- (1) 自社の製造計画に対照薬のプラセボ製剤の製造を組み込まなくてはならない。そのための調整には時間がかかる。
- (2) 海外の製造所で製造している場合は、さらに調整に時間がかかる。
- (3) 提供希望時期を遵守するためには、早く製造準備を開始する必要がある。
- (4) 依頼会社の試験内容を確認する必要がある。

上記の検討を踏まえた論点

対照薬を提供する立場から、依頼会社は提供希望時期のどれくらい前に依頼する必要があるのか。

→プラセボ製剤製造の観点から

→試験実施計画書（案）のレビューの観点から

3) 提供依頼・譲受の手順：依頼会社の立場から

依頼会社は、開発計画に基づいて比較試験の開始時期を見込んでいるため、できるだけ早く依頼して提供会社の意思を確認したいと考えている。しかし、正式な文書依頼には申し合わせに基づく依頼時提供資料の準備が必要である。事例検討からは、正式な文書依頼の前に、比較試験の実施予定時期を踏まえて提供会社へ打診を行い、提供会社に事前にアウンスする方法も参考になると思われた。

文書依頼時に提供会社へ提出する資料を簡素化できれば、文書依頼を従来よりも前倒しで行うことが可能になるのではないかと考えた。

依頼会社の考え方

- (1) 現行の申し合わせに規定されている全ての資料が準備できるのを待っていると、文書依頼が遅くなる。申し合わせに則った資料の作成を早めると、資料不備のリスクが高くなる。
- (2) 提供の可否が明確になっていない状況で必要以上の情報開示は避けたい。必要最小限の資料で提供可否の判断を確認したい。

上記の検討を踏まえた論点

文書依頼時に依頼会社が提供会社へ提出する資料を簡素化できるか。

→試験実施計画書（案）の全文の必要性、治験薬概要書の必要性

依頼時の提出資料としてどの程度の情報開示をすべきか。

4) 提供依頼・譲受の手順：提供の意思決定の手順化

依頼会社にとっての最大の課題は、対照薬入手の目処が明確にならないことである。試験実施計画書（案）について提供会社と合意できるまで、提供会社の提供意思を明確に確認できず、依頼会社は提供してもらうことを前提に交渉を続けなくてはならない。しかし、実際には提供を拒否され、市販品を購入せざるを得なかった事例もある。

現行の申し合わせでは、提供会社は「倫理的、科学的に妥当と考えられる場合には拒まないものとする」という規定になっているが、実際にどれくらいの拒否事例があり、その場合、どのような対応をしているのかについて検討する必要があると考えた。また、今後

このような状況を改善するために、依頼を受けたら早期のうちに提供会社が提供の意思決定を示す手順を申し合わせに組み込むことについて検討していく必要があると考えた。

提供会社の考え方	依頼会社の考え方
(1) 申し合わせでは比較試験の内容が「倫理的、科学的に妥当な場合」は提供を拒否できない。 (2) 実際には、提供を依頼された当該製品に対する会社の都合上、提供することが困難なケースがある。 (3) 外資系製薬企業の場合、本国の意向により提供できないケースがある。	(1) 提供の意思があるかどうかをできるだけ早く確認したい。その上で、交渉を進めたい。 (2) 提供の意思がないなら、その代替策に早急に取り組まなくてはならない。

上記の検討を踏まえた論点

文書依頼を受けてから早期に、提供会社が提供の意思決定を示す手順の検討。
 →依頼から何ヵ月後に意思決定すべきか。

5) 対照薬選定の考え方：市販品、後発品の可能性

前項4)のような提供拒否事例や提供を受けた場合でも長期間を要した事例(6ヵ月を超える事例)が確認された。同様な事例が全体的にどの程度あるのかを調査する必要があると考えた。また、前項4)の提供の意思決定を早期に行うことを手順化した場合の対応として、拒否された場合に市販品や後発品を対照薬とすることを視野に入れて、対照薬選定の考え方を見直していく必要があると考えた。

欧米の比較試験では、市販品を対照薬にしていると考えられたため、欧米における対照薬調達の実情を調査することが必要であると考えた。これについては、別添4を参照されたい。

提供会社の考え方	依頼会社の考え方
(1) 比較試験(特に検証試験)における対照薬(自社品)の試験成績については妥当性を確認したい。そのためには、試験開始前に試験実施計画書の内容について確認する必要がある。 (2) したがって、検証試験の対照薬は従来どおり、先発またはそれに準じる会社が提供することを前提とすべきである。 (3) 安全性情報の観点から、自社品が使用される試験を事前に把握しておきたい。	(1) 申し合わせに基づく対照薬(プラセボ製剤含む)を入手できることが望ましい。 →品質・識別不能性の確保された対照薬の入手 (2) しかし、提供会社が提供可否について明確な姿勢を示さない場合は、対照薬調達の次の対応に取り組まなくてはならない。 その一つとして、市販品あるいは後発品を対照薬とする選択も必要である。 (3) 自社で調達した対照薬の品質、識別不能性を自ら保証するための労力が必要となる。

上記の検討を踏まえた論点

市販品あるいは後発品を対照薬にすることについて申し合わせにどのように反映するか
 →この場合の対照薬の品質・識別不能性を確保する上での課題

6) 比較試験成績の利用：承認申請前や学会・専門誌公表前の手続きの効率化

提供会社は比較試験実施前に試験実施計画書(案)の内容について詳細な検討の結果、

合意しており、比較試験成績はその合意内容から導き出されるものである。現行の申し合わせでは、「比較試験成績の詳細」（申請資料概要程度）を承認申請前に提供会社へ提出すること、学会・専門誌等への公表については提供会社の事前了承が規定されている。本TF内の検討では、覚書締結時に承認申請前に提出する「比較試験成績の詳細」の特定に時間を要した事例や、承認申請前に提供会社による治験総括報告書（案）の了承を必要としたために2ヵ月を要した事例等がみられた。

「比較試験成績の詳細」に該当する資料を明確にし、提供会社との了承手続きではなく、確認あるいは報告という趣旨を明確にする見直しが必要ではないかと考えた。また、学会・専門誌公表前の了承手続きについても、効率化を図るべきではないかと考えた。

提供会社の考え方	依頼会社の考え方
<p>(1) 試験実施計画書（案）の内容について合意しているため、比較試験成績の確認は必要であるが、了承までは不要と考える。</p> <p>(2) 一方で、提供会社として比較試験成績についても意見を述べ、自社品の成績についての正当性を確保するために細かな了承手順を求めている事例もみられる。</p>	<p>(1) 比較試験成績は申請データとして、承認申請後に審査当局の審査を受けるものであり、申請前に提供会社の事前審査を受けることは効率的ではない。</p> <p>(2) 「主要な解析結果」として治験総括報告書（案）を求め、提供会社での内容検討に時間を要するということは、申請直前の依頼会社に対する干渉とも考えられる。</p> <p>(3) 学会、専門誌等への公表についても事前に内容を知らせることで十分であり、了承までの手続きは不要である。</p>

上記の検討を踏まえた論点

依頼会社が承認申請前に提供会社へ提出する資料を特定し、比較試験成績の概略とすることができないか。

学会、専門誌等での公表における事前了承を見直し、事前報告を原則としてはどうか。

7) 比較試験成績の利用：製品情報概要や添付文書等への利用について

申し合わせでは製品情報概要、添付文書、医薬品専門誌広告やインタビューフォーム（以下、「製品情報概要等」と略す）に比較試験成績を記載する場合は、各資料の記載要領・作成の手引きで定められている範囲とする旨を規定している。しかし、実際には製品情報概要等へ比較試験成績の一部が記載されることはあまりない。添付文書については、承認審査の過程で審査当局から添付文書へ比較試験成績を記載するように指導される場合がある。

プロモーションコード委員会の製品情報概要審査会は、2004年9月28日に医薬品評価委員会に対して申し合わせの改定要望書を提出し、比較試験成績の一部を製品情報概要へ記載できるように申し入れた。このようなことから、比較試験成績の製品情報概要等への利用については、申し合わせの観点から再検討する必要があると考えた。

提供会社の考え方	依頼会社の考え方
<p>(1) プロモーション資材に記載される比較試験成績は、対照薬（自社品）にとって不利な宣伝に利用される懸念がある。</p> <p>(2) 製品情報概要等には、慣例的に比較試験成績を記載しないとの認識がある。</p>	<p>(1) 比較試験成績として正しいデータであれば、プロモーション資材にも記載したい。例えば製品情報概要であれば、製品情報概要審査会が第3者的に記載内容の妥当性を判断している。</p> <p>(2) 添付文書については、審査当局の照会事項で比較試験成績の一部を記載せざるを得ないことがある。</p>

上記の検討を踏まえた論点

製品情報概要等に比較試験成績の一部を記載することについて、申し合わせの観点からどのような見直しが必要であるか。

3. 臨床評価部会に対するアンケートの実施

3.1 基本的な考え方

多くの事例に基づく対照薬提供・譲受の実情把握をするとともに、申し合わせの存在意義ならびに 2.3 項の事例検討から抽出した論点に関する意向調査を行うことを目的として、臨床評価部会加盟会社にアンケート調査を実施した。

アンケートの内容は、事例調査に関する質問項目と、論点検討のための意向調査に関する質問項目、および申し合わせの存在意義に関する質問項目を調査するため、以下のように構成した。

- ① 依頼事例調査の質問項目
- ② 提供事例調査の質問項目
- ③ 依頼会社と提供会社に共通事項となる質問項目
 - 申し合わせ改善に関する意向調査の質問項目
 - 申し合わせの存在意義の質問項目

共通事項の質問項目では、申し合わせに基づく対照薬の依頼から提供・譲受までの標準的な期間を 6 ヶ月と考えた。申し合わせに基づく提供会社の指摘、依頼会社の指摘回答に対する追加指摘、回答合意後の提供可否判断、覚書締結から提供・受領の期間を単純に合算すると 4.5 ヶ月となる。これに依頼会社側の対応時間を加味した 6 ヶ月を標準的な対応期間とした。

3.2 アンケート実施の概略

3.2.1 実施時期

2004 年 10 月 12 日～11 月 8 日

3.2.2 対象事例

以下の要領で対象となる事例を規定した。

- 1) 2001 年 4 月以降に「対照薬の提供を依頼した」、あるいは「対照薬の提供依頼を受けた」事例を対象とする。
- 2) 上記事例が、現時点で「6.比較試験成績の取扱い」についても該当する場合は、比較試験成績の取扱い関連にも回答する。
現時点で比較試験が進行中で「6.比較試験成績の取扱い」について該当しない場合は、成績の取扱い関連への回答は不要とする。
- 3) 2001 年 4 月以前に「対照薬の提供を依頼した」、あるいは「対照薬の提供依頼を受けた」事例で、2001 年 4 月から現在までに「6.比較試験成績の取扱い」について該当する事項がある場合は、比較試験成績の取扱い関連に回答する。

3.2.3 その他の主な実施要領

- 1) 対象事例がない場合であっても、共通事項の質問項目には回答する。

- 2) 共通事項の「改善すべき事項への質問」および申し合わせの「存在意義の質問」は、提供会社と依頼会社の両方の立場を踏まえた上で、回答会社としての見解を示す。

4. アンケート結果のまとめ

今回のアンケート調査で得られた依頼事例、提供事例および共通事項の回答集計結果を別添1に示す。別添1の依頼事例と提供事例では、開発計画において最も重要な試験である実薬対照検証試験の依頼事例および提供事例に関する集計結果をまとめた。改善を要する事項に焦点を絞った集計を行い、その結果に基づく考察を行うことで現行の申し合わせの改定を検討することとした。また、文書依頼から対照薬受領/提供までの期間を、申し合わせに基づく標準的な期間と考えられる6ヵ月を目安にした層別集計も行った。依頼事例、提供事例は以下のように集計した。

- 1) 実薬対照検証試験における事例を検討対象とする。
(依頼事例で申し合わせに基づかずに対照薬を入手した事例を除く)
- 2) 上記1)の対象事例のうち、2001年4月以降に提供・譲受した事例を以下に分類して層別集計
対象事例全体の集計
文書依頼から対照薬受領/提供までが6ヵ月以内の事例
文書依頼から対照薬受領/提供までが6ヵ月超の事例

なお、依頼を拒否された事例または提供されなかった事例については、2001年3月以前も含めた実薬対照検証試験の事例を検討対象とした。

*アンケート結果の概略

回答率 : 75.6% (65社/86社)

回答件数 :

依頼事例 : 72件 (実薬対照検証試験 : 49件、2001年4月以降の入手事例 : 29件)

提供事例 : 60件 (実薬対照検証試験 : 40件、2001年4月以降の提供事例 : 24件)

共通事項 : 66件

以下に依頼事例・提供事例の集計結果、および共通事項の集計結果を示す。

4.1 依頼事例

4.1.1 アンケート結果の内訳

対照薬の提供依頼を行った事例に関して、本アンケートで回答を得た72件のうち、対照薬の入手にあたり申し合わせに基づいて提供依頼を行い、かつ実薬対照検証試験に関する事例は49件あった。

このうち対照薬を入手できなかった事例(8件)および2001年3月以前に提供を依頼し、比較試験成績の取り扱いに関する回答を得た事例(12件)を除いた事例は29件であり、6ヵ月以内事例は29件中20件(69.0%)、6ヵ月超事例は29件中9件(31.0%)であった。(図4.1-1)【Q1、Q3】

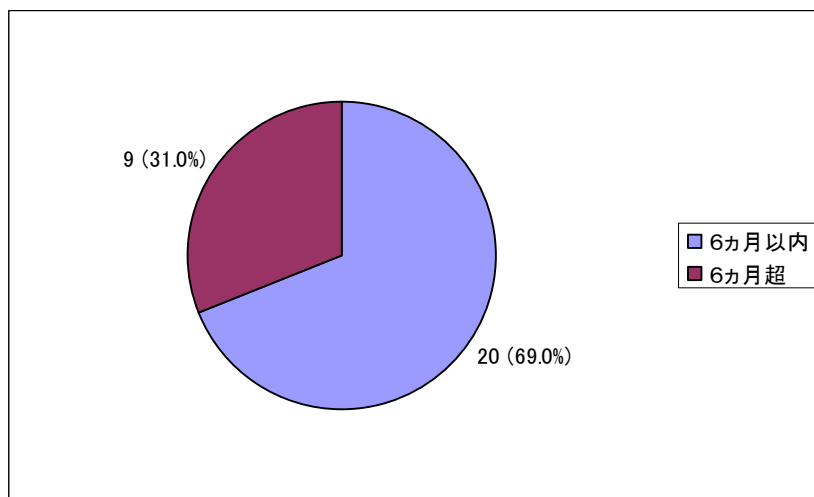


図 4.1-1 文書依頼から対照薬受領までの期間 (n=29)

4.1.2 文書依頼から受領までの期間

対照薬の文書による依頼から受領までに要した期間は、29 件全体の平均では 5.9 カ月（最長 10 カ月、最短 2 カ月）であり、このうち 6 カ月以内事例の平均は 4.9 カ月（最長 6 カ月、最短 2 カ月）、6 カ月超事例の平均は 8.1 カ月（最長 10 カ月、最短 6.2 カ月）であった。（図 4.1-2）【Q6】

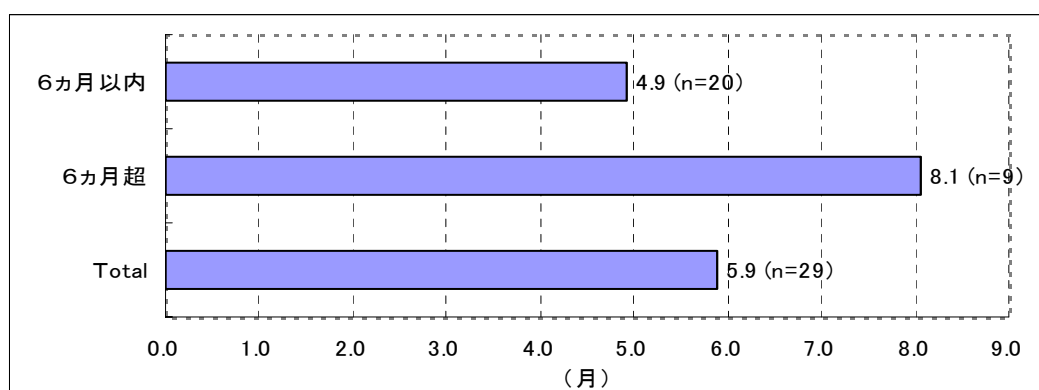


図 4.1-2 文書依頼から対照薬受領までの期間

また、文書依頼から提供可否についての提供会社からの文書回答を得るまでに要した期間は、同じく全体の平均では 3.5 カ月（最長 9.5 カ月、最短 1 カ月）であり、このうち 6 カ月以内事例の平均は 2.8 カ月（最長 5 カ月、最短 1 カ月）、6 カ月超事例の平均は 5.2 カ月（最長 9.5 カ月、最短 2.5 カ月）であった。（図 4.1-3）【Q7】

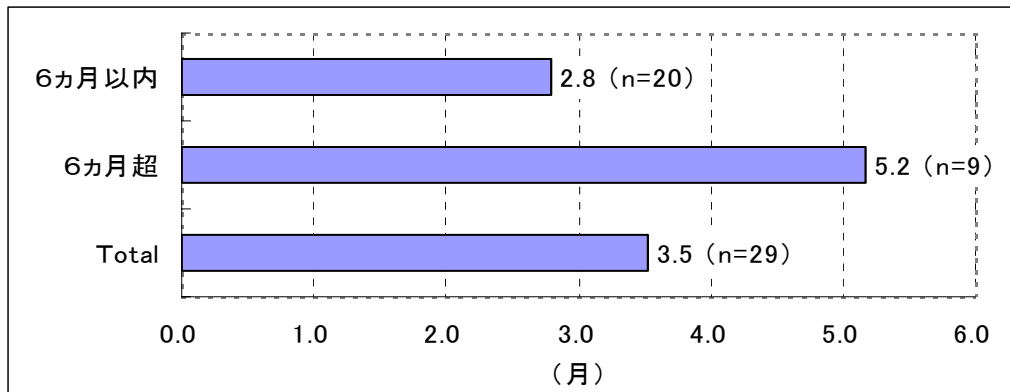


図 4.1-3 文書依頼から提供可否の回答までの期間

4.1.3 対照薬入手にあたり苦慮した事項

対照薬の入手にあたり苦慮した事項があったかどうかについては、実薬対照検証試験に関する事例 49 件のうち、対照薬を入手できなかった事例を除いた（うち 1 件は回答あり）42 件中、「なし」が 23 件、「あり」が 19 件であった。

このうち、対照薬を入手できなかった事例および成績の利用に関する回答を除いた事例 29 件では、6 ヶ月以内事例 20 件中「なし」14 件、「あり」6 件、6 ヶ月超事例 9 件中「なし」1 件、「あり」8 件であり、6 ヶ月超事例では苦慮した事例の割合が多かった。【Q10】

実薬対照検証試験に関する 42 件のうち、苦慮した事項が「あり」と回答のあった 19 件において、その苦慮事項（複数回答可）の内容は、『対照薬の提供依頼から入手まで』が 14 件、『覚書の内容検討』が 7 件、『比較試験成績の取り扱い』が 5 件、『その他』が 4 件であった。

(図 4.1-4) 【Q11】

『その他』の内容としては、「先方の製造部門の都合で入手が遅れた」、「LP2 開始前に P3 試験の依頼をして相手の理解を得るのに時間を要した」等があった。

全体としては、その他の内容も含めて『対照薬の提供依頼から入手まで』に関する事項が最も多かった。

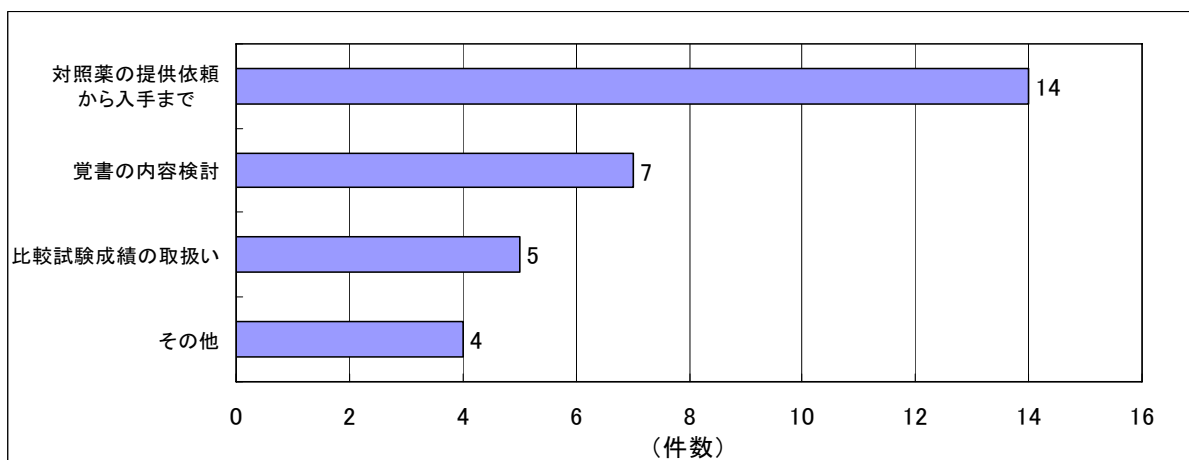


図 4.1-4 対照薬の入手における苦慮事項

Q11 において苦慮した事項として最も回答の多かった『対照薬の提供依頼から入手まで』

(14 件) について、具体的に苦慮した事項 (複数回答可) をみると、『提供会社からの初回の意見への回答提出以降の指摘回数が多かった』が 6 件、『提供可否の文書受領後、覚書締結までに時間がかかった』が 3 件 (平均 1.7 ヶ月)、『覚書締結後、対照薬入手までに時間がかかった』が 3 件 (平均 3.3 ヶ月)、『提供会社からの最終の指摘への回答合意から、提供可否の文書回答までが遅かった』が 1 件 (3 ヶ月)、『その他』 4 件であった。(図 4.1-5) 【Q12】

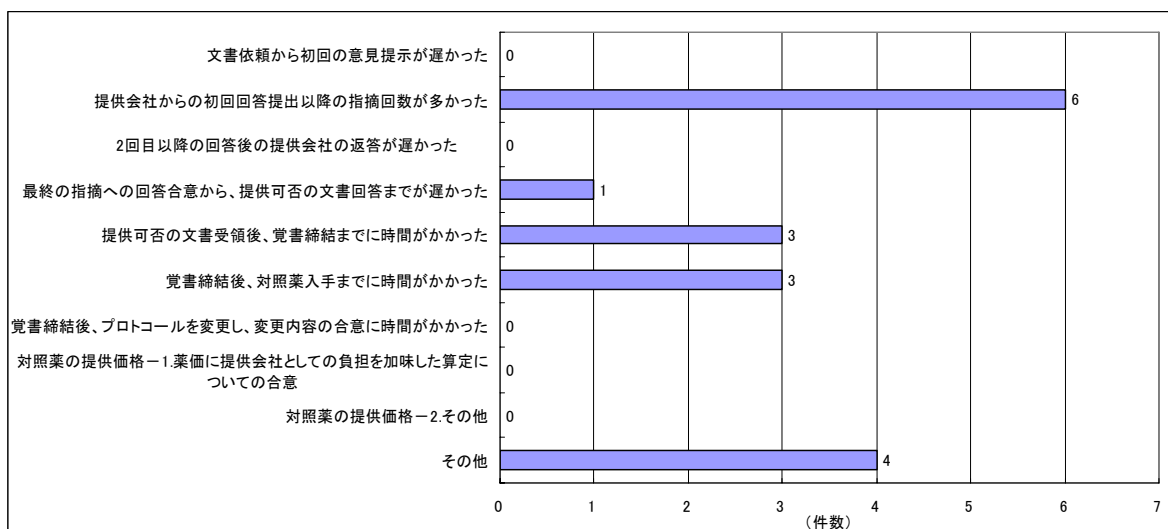


図 4.1-5 対照薬の提供依頼から入手までの手順で苦慮した事項

『その他』の内容としては、「対照薬供給の内諾を得るのに時間がかかった」、「日本法人とは合意できたものの外国本社からの許可に時間を要した」、「LP2 開始前に依頼したため、交渉開始まで時間を要した」等があった。

また、最も件数の多かった『提供会社からの初回の意見への回答提出以降の指摘回数が多かった』6 件 (平均 3.3 回) に関して対照薬受領までの期間別に見てみると、6 ヶ月以内事例は 2 件 (平均 3 回)、6 ヶ月超事例は 4 件 (平均 3.5 回) であった。

全体を通して苦慮した事項についてみると、『対照薬の提供依頼から入手まで』の間で、『提供会社からの初回の意見への回答提出以降の指摘回数が多かった』が最も多かった。

4.1.4 申し合わせに基づかずに対照薬を入手した事例および提供依頼を断られた事例

申し合わせに基づかずに対照薬を入手した事例および提供依頼を断られた事例については、2001 年 3 月以前の事例も含めて集計した。

4.1.4.1 申し合わせに基づかずに対照薬を入手した事例

『申し合わせに基づかずに対照薬を入手した』事例は全 72 件中 4 件あり、2001 年 4 月以降が 3 件、2001 年 3 月以前が 1 件あった。【Q19】

対照薬の入手方法については、『市販品を購入』が 3 件、『その他』 1 件で、『その他』の内容は「後発会社からの薬剤提供の協力を得た」であった。

申し合わせに基づかなかった主な理由 (複数回答可) は次表のとおりで、『その他』の内容としては、「オープン試験で、相互に手間もかかるため、協議のうえ市場から購入」、「承認申

請に使用する試験ではなかったため」であった。(表 4.1-1)

表 4.1-1 申し合わせに基づかなかった主な理由

理由	件数
申し合わせの「比較試験」の定義に該当しないと考えた	1 (市販後臨床試験)
開発計画が遅れるため	2
対照薬としての入手が困難と想定された (相手会社の主力製品等)	1
プラセボ製剤を要さないため	2
その他	2

4.1.4.2 提供依頼を断られた事例

実薬対照検証試験に関する事例 49 件中、対照薬を入手できた事例は 41 件 (83.7%)、できなかった事例は 8 件* (16.3%) であった。(図 4.1-6) 【Q5】

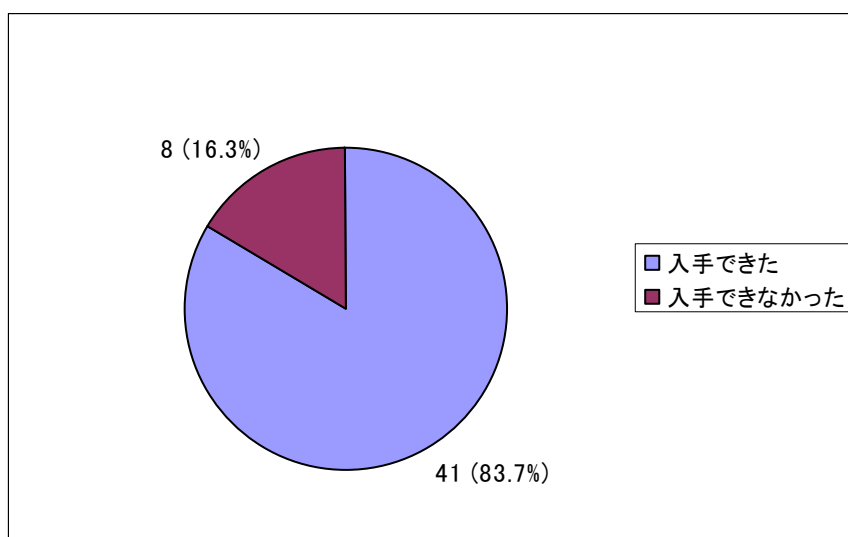


図 4.1-6 対照薬の入手の可否 (n=49)

提供依頼を断られた事例について、文書依頼から提供可否の文書回答までの平均期間は 5.7 カ月 (最長 12 カ月、最短 2 カ月) であった。

断られた主な理由は、『対照薬の選定理由について合意できなかった』が 4 件、『製造計画と提供希望時期の調整が不可能』が 1 件、『試験計画書 (案) 等に対する意見・質問の合意ができなかった』が 1 件 (日本法人とは合意の方向だったが、本国の了承が得られなかった)、『その他』が 1 件、未回答 1 件であった。

『その他』の内容としては、「資料の要求やプロトコルの内容への意見等により提供可否の回答を得るのに時間を要したため、依頼側から入手をあきらめた」であった。(図 4.1-7)

【Q20-2】

* : 入手できなかった事例 8 件のうちの 1 件は、当該薬効領域の既存の標準薬よりも明確な作用機序を持つ新薬が承認されて間もない時期の、その新薬と同様な機序の被験薬の試験に係る対照薬提供依頼であった。そのような薬効領域の特殊性もあったためか、対照薬の入手に際しては、同一プロトコルで 5 回断られた後に提供を受けたが、本 TF では、この 5 回の拒否を一連の事例とみなし、1 件として集計した。

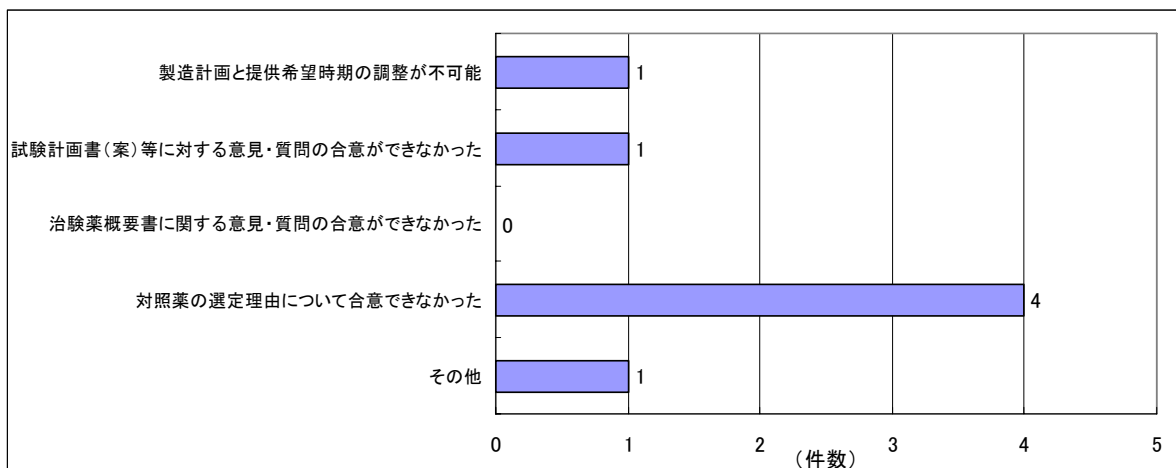


図 4.1-7 提供依頼を断られた主な理由

その後の対応としては、『市販品を購入』が4件、『他の対照薬選定を行い、申し合わせによる提供依頼を行った』が1件、『その他』2件、未回答1件で、『その他』の内容としては「対照薬を変更し、その後発品を製造会社より購入」、「開発を断念」であった。(図 4.1-8) 【Q20-3】

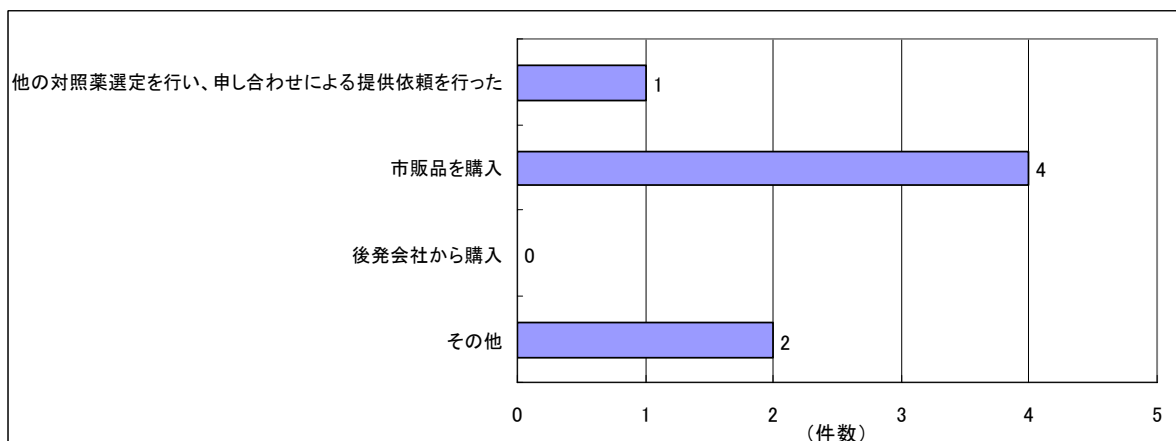


図 4.1-8 提供依頼を断られた後の対応

4.1.4.3 市販品の購入あるいは後発会社からの購入で対照薬を調達した事例

前項で、提供依頼を断られた後に市販品を購入した4件と、対照薬を変更し、その後発品を製造会社より購入した1件について、そのような対応に関して治験相談等、規制当局の確認を行ったのは5件中4件（いずれも市販品を購入した4件）であり、事前面談が2件、治験相談（本相談）が1件、その他1件（内容不明）であった。

また申し合わせに基づかずに入手することについて、規制当局の確認を行った4件中1件において当局が難色を示し、その内容は『対照薬の品質確保』に関してであった。【Q21-1】

プラセボ製剤を用意したかどうかについては、『プラセボ製剤は不要な試験デザインのため、用意しなかった』が4件、『プラセボ製剤を自社で製造』が1件であった。

なお、参考として、市販後臨床試験の事例であるが、提供依頼を断られた事例（1件）と市販後臨床試験のため最初から申し合わせに基づかなかつた事例（1件）の2件に関する回答で、いずれも『プラセボ製剤を使用せず、対照薬/被験薬をカプセル封入した製剤を使用（経口剤）』し、その場合の市販品、被験薬との同等性に関して『溶出試験のみで確認』していた事例があった（別添資料には記載なし）。

以上より、今回のアンケートでは「対照薬の選定理由について合意できなかった」場合に対照薬の提供依頼を断られた事例が最も多く、その後の対応としては、市販品を購入した事例が多かった。

4.2 提供事例

4.2.1 アンケート結果の内訳

対照薬の提供依頼を受けた事例に関して、本アンケートで回答を得た60件のうち、実薬対照検証試験に関する事例は40件であった。

このうち対照薬を提供しなかつた事例（5件）、交渉中の事例（1件）および2001年3月以前に提供依頼を受け比較試験成績の取扱いに関する質問に回答を得た事例（10件）を除いた事例は24件であり、6ヵ月以内事例は24件中14件（58.3%）、6ヵ月超事例は24件中10件（41.7%）であった。（図4.2-1）【Q2】

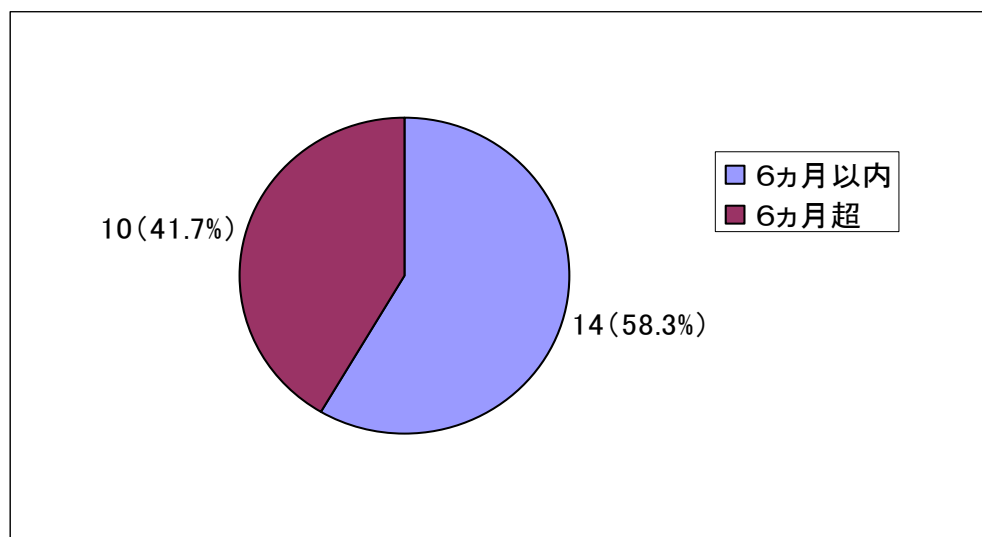


図 4.2-1 文書依頼から対照薬提供までの期間（n=24）

4.2.2 文書依頼から提供までの期間

対照薬の文書による提供依頼を受けてから提供までに要した期間は、24例全体の平均では6.2ヵ月（最長11ヵ月、最短2.1ヵ月）であり、このうち6ヵ月以内事例の平均は4.8ヵ月（最長6ヵ月、最短2.1ヵ月）、6ヵ月超事例の平均は8.3ヵ月（最長11ヵ月、最短7ヵ月）であった。（図4.2-2）【Q5】

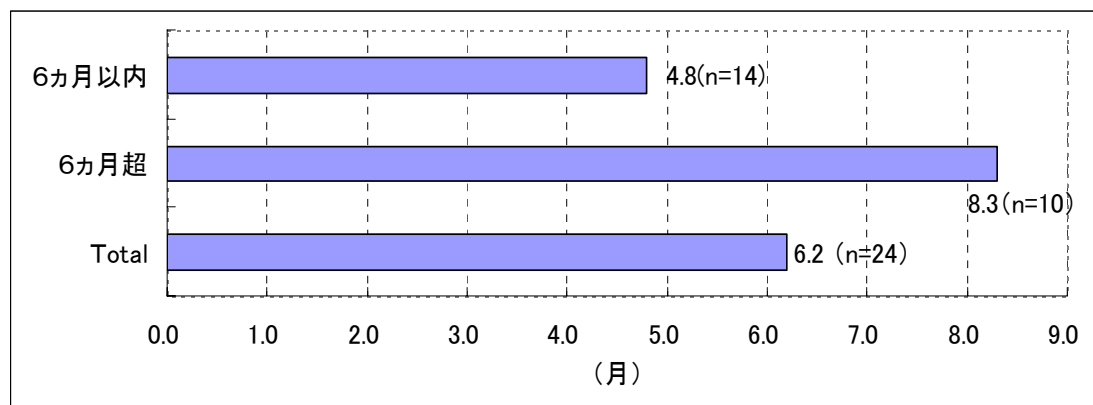


図 4.2-2 文書依頼から対照薬提供までの期間

また、対照薬の文書による提供依頼を受けてから提供の可否を文書で回答するまでに要した期間は、同じく全体の平均では4.0ヵ月（最長8ヵ月、最短0.2ヵ月）であり、このうち6ヵ月以内事例の平均は2.5ヵ月（最長4.5ヵ月、最短0.2ヵ月）、6ヵ月超事例の平均は6.2ヵ月（最長8ヵ月、最短3ヵ月）であった。（図4.2-3）【Q6】

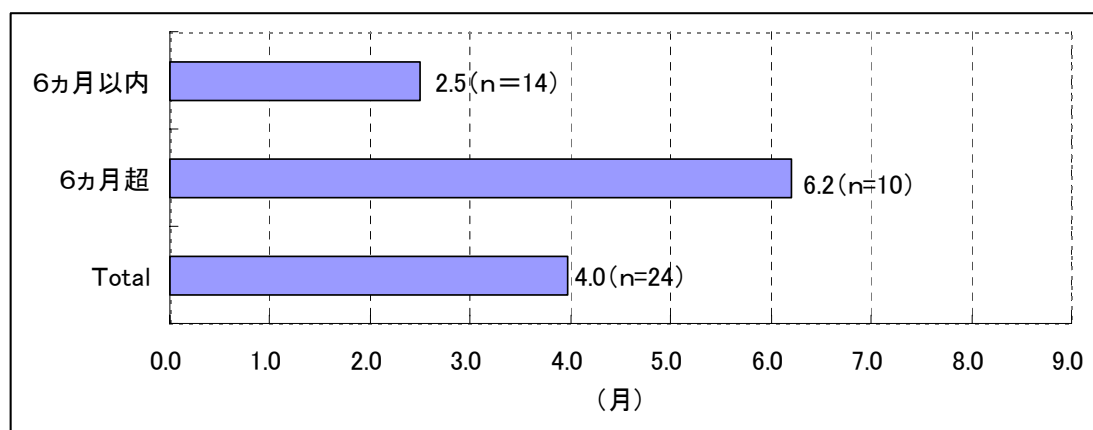


図 4.2-3 文書依頼から提供可否の回答までの期間

4.2.3 対照薬提供にあたり苦慮した事項

対照薬の提供にあたり苦慮した事項があったかどうかについては、実薬対照検証試験に関する事例 40 件のうち回答のあった 34 件中「なし」が 17 件、「あり」が 17 件であった。

このうち対照薬を提供しなかった事例および比較試験成績の取扱いに関する回答事例を除いた事例 24 件では、6 ヶ月以内事例 14 件中「なし」が 6 件、「あり」が 8 件、6 ヶ月超事例 10 件中「なし」が 1 件、「あり」が 9 件であり、6 ヶ月超事例では苦慮した事例の割合が多かった。【Q9】

実薬対照検証試験に関する事例 40 件のうち、苦慮した事項が「あり」と回答のあった 17 件について、その苦慮事項（複数回答可）の内容は、『対照薬の提供依頼を受けてから提供まで』が 12 件、『覚書の内容検討』が 7 件、『比較試験成績の取扱い』が 1 件、『その他』が 6 件であった。（図 4.2-4）【Q10】

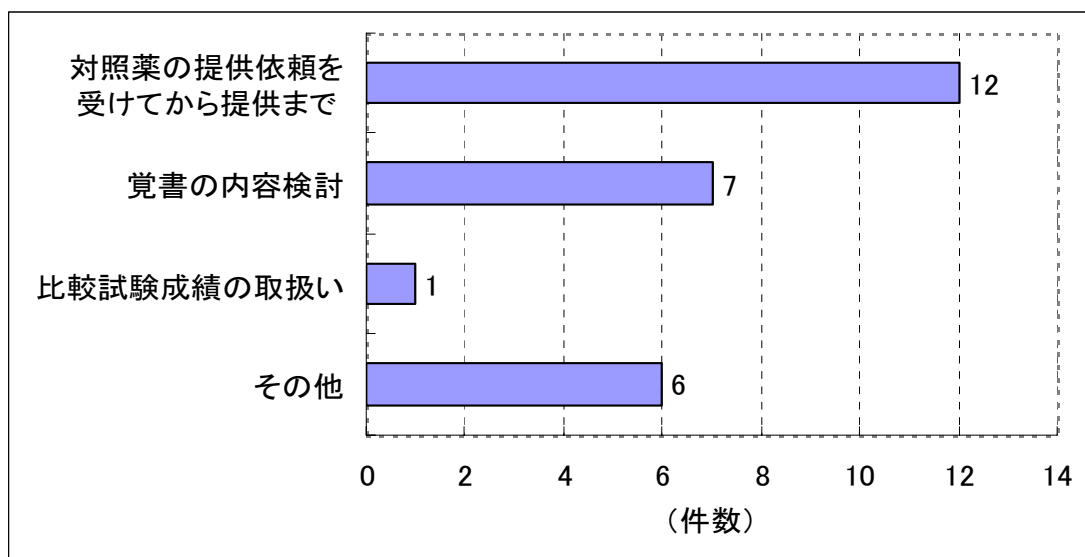


図 4.2-4 対照薬提供における苦慮事項

『その他』の具体的な内容としては、「国外試験とのブリッジングを目的に提供を依頼されたが、国内単独の試験であればより相応しい対照薬も考えられた」「国内製剤と海外製剤の都合から、外国で製造したプラセボが QC とれず結果として対応できなかった」等があった。

全体としては、その他の内容も含めて『対照薬の提供依頼を受けてから提供まで』に関する事項が最も多かった。

Q10 において苦慮した事項として最も回答の多かった『対照薬の提供依頼を受けてから提供まで』（12 件）について、具体的に苦慮した事項（複数回答可）としては『プラセボ製剤製造のための社内対応』が 6 件、『依頼時の受領資料に間違いや修正が多く、効率的な内容検討ができなかった』『提供可否の文書回答後、覚書締結までに時間がかかった』が各 2 件、『覚書締結後、プロトコールの変更があり、変更内容の合意に時間がかかった』『対照薬の提供価格について』が各 1 件、『その他』が 5 件であった。（図 4.2-5）【Q11】

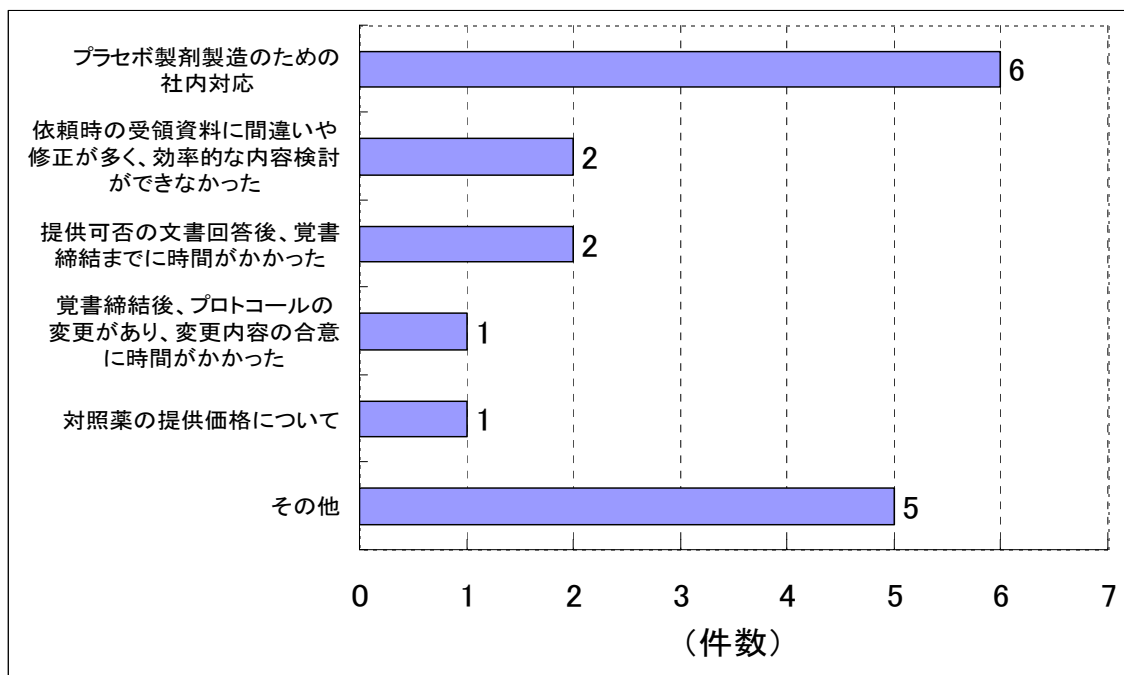


図 4.2-5 対照薬提供における苦慮事項（対照薬の提供依頼を受けてから提供まで）

『その他』の具体的な内容としては、「計画書の内容検討中に依頼会社が機構相談を行ったため、内容検討を一時中断し合意までに時間がかかった。」「海外からの導入品であったため、試験計画内容ならびに覚書内容まで決定した後でないと、提供可否の文書回答ができなかった」等があった。

全体としては、その他の内容も含めて『プラセボ製剤製造のための社内対応』に関する事項が最も多かった。

4.2.4 対照薬提供を断った事例

実薬対照検証試験に関する事例 40 件のうち、対照薬を提供した事例は 34 件（85.0%）、対照薬を提供しなかった事例は 5 件（12.5%）、未回答（交渉中）1 件（2.5%）であった。（図 4.2-6）【Q4】

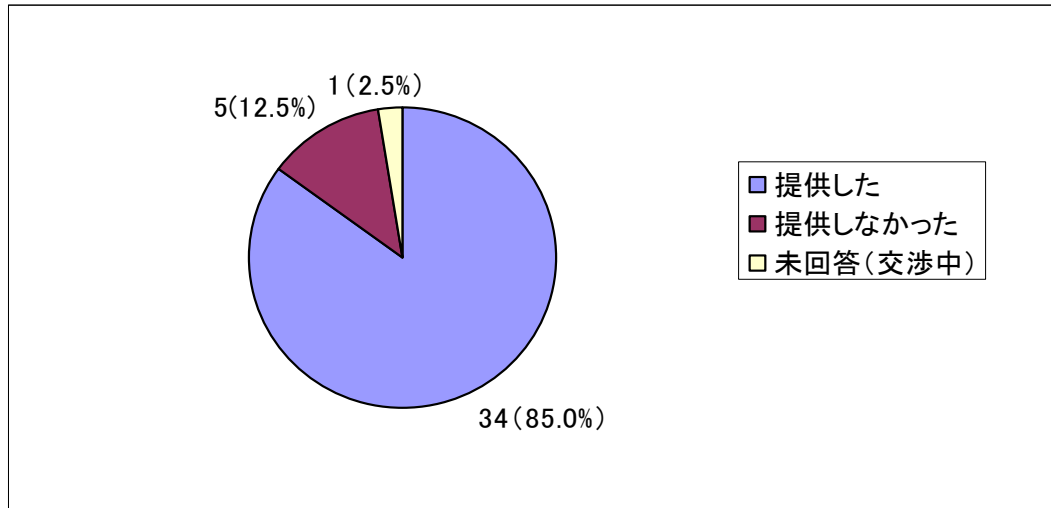


図 4.2-6 対照薬提供の可否

拒否事例（5 件）について、文書依頼を受けてから提供拒否の文書回答までの平均期間は 0.5 ヶ月（最長 1.5 ヶ月、最短 0 ヶ月）であり、提供拒否する場合は比較的早期に文書による回答が行われていたと考えられる。【Q18】

断った主な理由としては、『試験計画書（案）等に対する意見・質問の合意ができなかった』が 1 件、『その他』が 4 件であった。

『その他』の内容としては、「海外からの導入品である為、導入先の承諾を得ることが過去の事例から考えると非常に難しいことを説明し、対照薬の再考を依頼した」「製剤の組成上、プラセボができていなかったため」「譲受会社の都合で、試験計画の実施スケジュールに間に合わすため、市販品を購入したいとの申し出があった」であった。

4.3 共通事項・申し合わせの存在意義

「共通事項・申し合わせの存在意義」のアンケートに関しては、提供・譲受両方の立場を考慮して各社の統一見解とし一本化した回答をお願いしたが、1社のみ2件の回答を提出されたため、最終的に66件(65社)からの回答となった。以下に質問項目ごとの回答内容を示した。

4.3.1 対応窓口について

対照薬提供・譲受業務の実務窓口については、回答のあった65社のうち提供・譲受とも同じ窓口で行っているのが32社、提供と譲受で窓口が異なるのが25社であった。また、8社は特に窓口を定めていなかった。(表4.3-1)

回答各社により部署名は様々であるため確かなことはいえないが、「臨床開発部」「開発本部」等の開発部門、「薬事部」「臨床薬事部」等の薬事部門、「開発推進部」「臨床企画部」等の推進・企画部門が主に窓口となっているようである。また、提供を依頼する場合は、その対照薬を必要としているプロジェクトの担当部門である臨床開発部門が窓口を担当する傾向があり、一方、対照薬を提供する立場の場合は、薬事部門あるいは推進・企画部門といった社内の調整役的な部門が窓口となる傾向があるように思われた。

表 4.3-1 提供・譲受の対応窓口

提供と譲受で同じ窓口	32
提供と譲受で窓口が異なる	25
特に窓口は定めていない	8

4.3.2 共通事項

4.3.2.1 「現行の申し合わせで規定されている「比較試験」について

現行の申し合わせで規定されている「比較試験」の範囲については、『①現行の記載のままよい』との意見が47.0%(31/66)であったが、現行の範囲を見直す意見も『②薬物相互作用試験も追記した方がよい』:5件、『③臨床薬理試験、Phase I 試験は対象外であることを明記する』:12件、『④市販後臨床試験は対象外であることを明記する』:5件に加え、『⑤その他』11件中の見直すべきとの意見9件を含めて47.0%(31/66)であり、いずれもほぼ半々であった。『その他』11件の内訳は、「比較試験」の範囲を拡大する意見が2件、範囲を限定する意見が7件であり、比較試験に直接関係しない意見として「治験における併用基礎薬提供」の取り決めに関するものが2件であった。(図4.3-1)

「現状の比較試験の範囲を見直すべき」との意見31件のうち、「第Ⅲ相の検証的試験に限定する」、「Phase I や臨床薬理試験は対象外とする」等、比較試験の範囲を限定する方向で見直すとの意見が77.4%(24/31)と多数を占めていた。

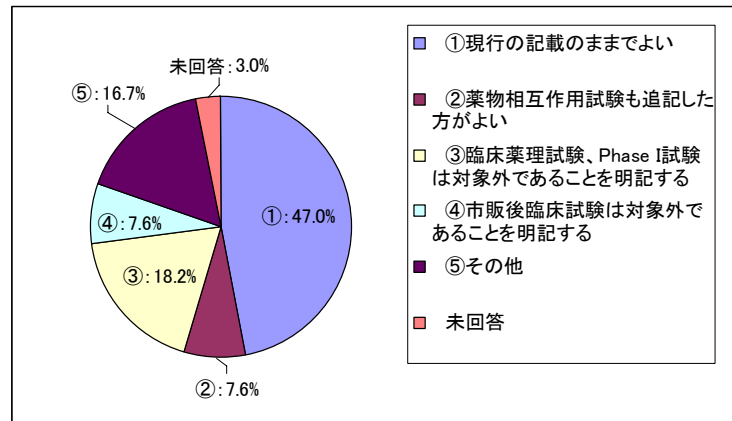


図 4.3-1 「比較試験」の範囲

4.3.2.2 「対照薬の選定」について

申し合わせにおいて「依頼会社は対照薬の開発努力等に敬意を表し、先発会社またはそれに準ずる会社を提供会社として選定する」と規定していることについては、『①現行の規定でよい』との意見が 62.1%(41/66)であり過半数を占めた。しかし、『②後発会社を提供会社とすることも容認すべきである』との意見も 34.8%(23/66)と 1/3 以上を占めていた。(図 4.3-2)

これらの結果から、原則として対照薬提供依頼先としては先発会社を優先するものの、状況によっては後発会社も提供会社として容認したい傾向が依頼会社にはあると思われる。

一方、「依頼会社は、対照薬に該当する医薬品を市場から購入し、無断で対照薬として用いることを厳に慎むべきである」と規定していることについては、『①現行の規定でよい』との意見は 43.9% (29/66)に止まり、『②市場から購入した医薬品を対照薬として用いることを容認』との意見が過半数の 56.1%(37/66)を占めた。(図 4.3-3)

この結果は、依頼会社が、先発会社またはそれに準ずる会社から提供を断られた場合等に、「市場から購入した医薬品を対照薬として用いる」可能性を反映しているのではないかと考えられる。

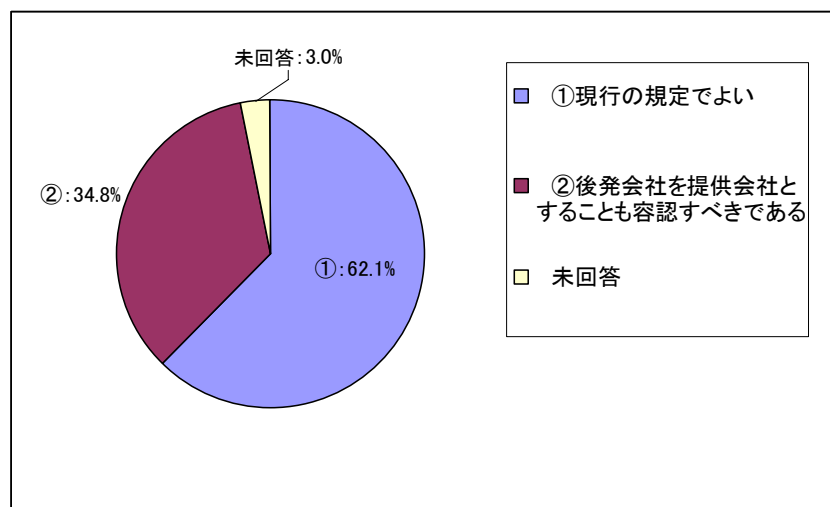


図 4.3-2 「先発会社またはそれに準ずる会社を提供会社とする」について

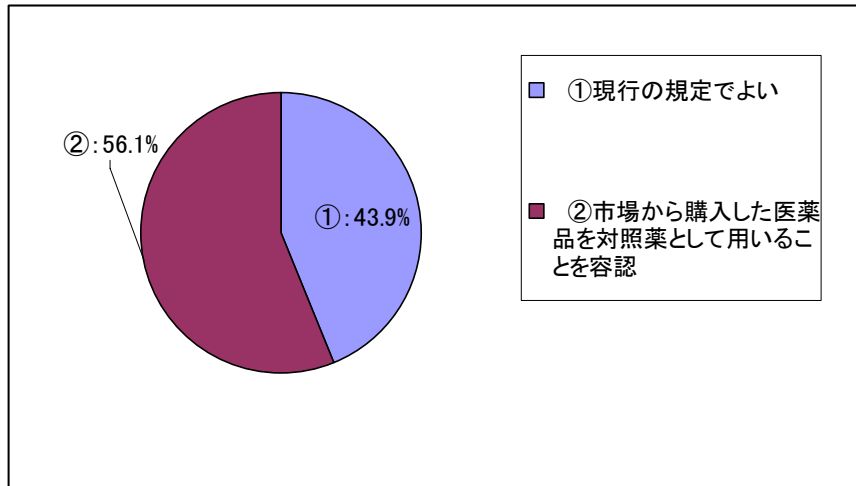


図 4.3-3 「対照薬を市場から購入することは慎む」について

4.3.2.3 「対照薬の提供依頼及び譲受の手順」について

「現行の申し合わせに基づく依頼を行ってから提供までにかかる期間は、何ヵ月以内なら妥当か」との問いについては、『②「6ヵ月」以内』との回答が47.0%(31/66)と最も多かった。その他の回答（3ヵ月：3件、4ヵ月：1件）と『①「5ヵ月」以内』の回答24件も含め6ヵ月より短い期間の回答を集計すると、6ヵ月以内に提供することが妥当との回答が89.4%(59/66)と大部分を占めた。（図 4.3-4）

また、妥当な期間より提供が遅れる場合の理由としては、『③プロトコール等の内容検討』：42.4%(28/66)、『①プラセボ製剤の製造』：33.3%(22/66)が主なものであり、その他の意見でも「これら二つの理由両方である」との回答が多かった。（図 4.3-5）

以上の結果より、依頼から提供までに要する標準的な期間を現状では6ヵ月とすることについては、コンセンサスが得られていると考えられる。また、妥当な期間内に提供できない場合の理由としては、「プロトコール等の内容検討」や「プラセボ製剤の製造」に時間を取られることが主な原因と思われる。

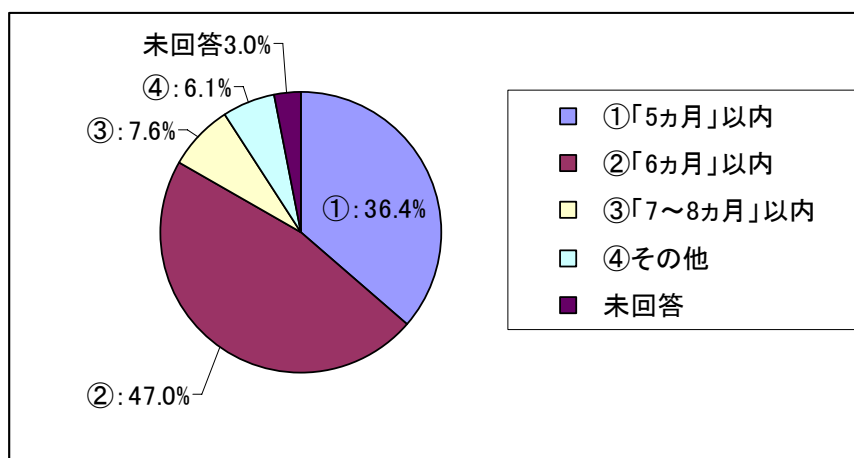


図 4.3-4 依頼を行ってから提供までにかかる妥当な期間

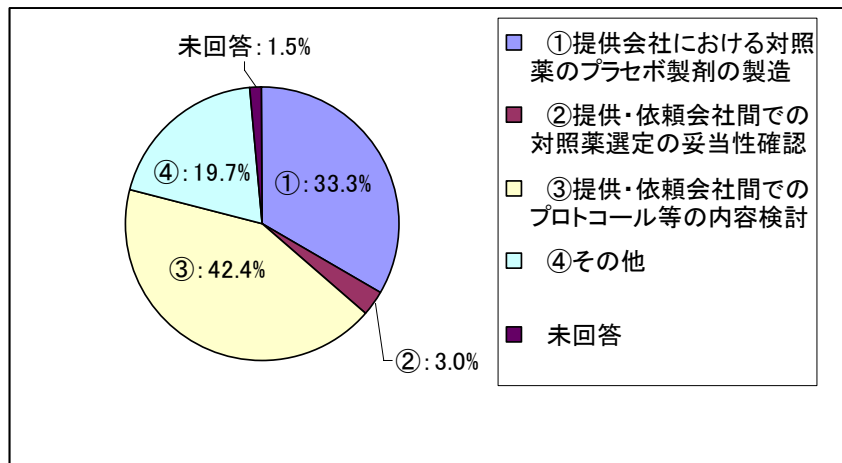


図 4.3-5 妥当な期間より提供が遅れる場合の理由

4.3.2.4 「製造の観点から見た提供依頼時期」について

製造サイドから見ての「対照薬提供依頼に基づく製造計画を組み込むことができるタイミングとして、およそ妥当と思われる時期」については、『②6 ヶ月前』が妥当との回答が 60.6%(40/66)であり、『①3 ヶ月前』: 12 件と『④その他』の「4 ヶ月前: 2 件」の意見も含めて 6 ヶ月以内が妥当とした意見が 81.8%(54/66)を占めた。(図 4.3-6)

また、妥当な期間と考えた根拠は、「製造部門の製造計画調整」が 84.8%(56/66)とほとんどであった。

したがって、提供希望時期の 6 ヶ月前に提供依頼があれば、治験薬製造を製造計画に組み込むことが十分可能であると考えられる。

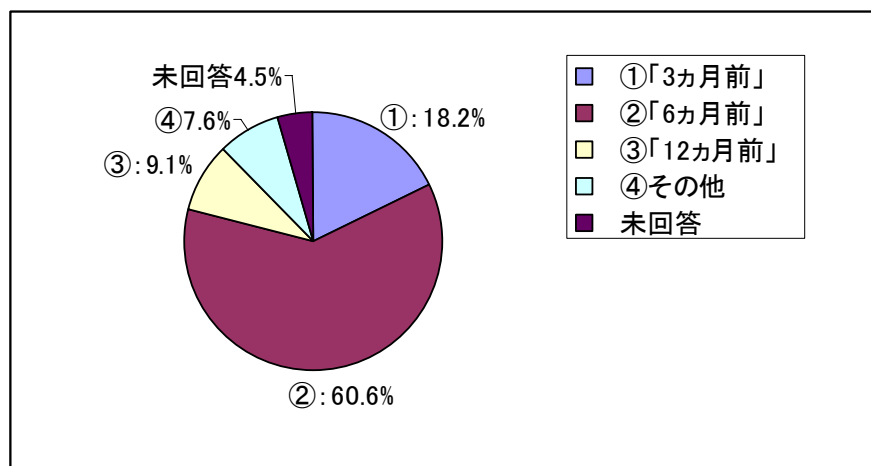


図 4.3-6 製造の観点から見た提供依頼時期

4.3.2.5 「プロトコル等のレビュー期間」について

「依頼時の資料の大幅な変更・修正はないという前提で、プロトコル等の内容に関する合意までにどれくらいの期間が必要か」との問いについては、『①2 ヶ月』が妥当とする意見が 50.0%(33/66)と半数であり、『④その他』に含まれた「1 ヶ月」4 件と、『②3 ヶ月』の 24 件までを加えると、3 ヶ月以内が 92.4%(61/66)と大部分であった。(図 4.3-7)

必要期間を判断した主な理由としては「試験方法等の妥当性確認：74.2%(49/66)」との回答が最も多かった。したがって、プロトコル等の内容の合意は3ヵ月程度を見込めば十分と考えられた。

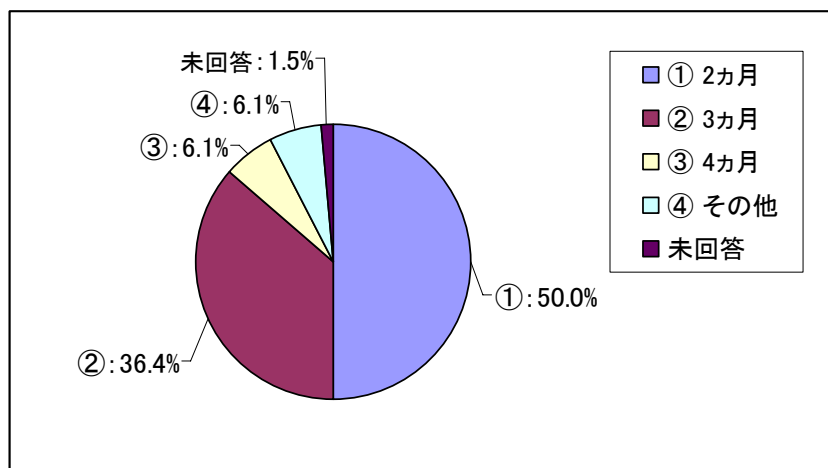


図 4.3-7 プロトコル等のレビュー期間

*4.3.2.3、4.3.2.4 および 4.3.2.5 の相互考察

4.3.2.3 においては、標準的期間と考えられる6ヵ月以内に提供・譲受できない主な要因は「プロトコル等の内容検討」と「プラセボ製剤の製造」であった。「プラセボ製剤の製造」については4.3.2.4では提供希望時期の6ヵ月前に提供依頼があれば製造計画に組み込むことが可能であり、4.3.2.5では「プロトコル等の内容検討」について3ヵ月程度を見込めば十分という結果が示された。したがって、プラセボ製剤の製造準備とプロトコル内容の検討をある程度併行して進めれば、6ヵ月以内に提供・譲受を行うことは合理的である。

これらの回答結果は、プロトコル内容について大筋了解可能であり、また提供会社に提供する意思があれば、標準的な期間内での円滑な申し合わせの運用が十分可能であることを示していると考えられる。

4.3.2.6 「プロトコル等の内容検討に必要な資料」について

(1) 被験薬の概要書等（治験薬概要書）

被験薬の概要書等（治験薬概要書）に関しては、72.7%(48/66)がプロトコル等の内容検討に必要な資料としていた。その理由としては、「『治験の背景・位置付けを確認するため』28.8%(19/66)」、「『対照薬の選定理由の妥当性確認するため』37.9%(25/66)」が主なものであった。一方、プロトコル等の内容検討に被験薬の概要書等（治験薬概要書）は不要とする意見も25.8%(17/66)あり、理由としては「提供の可否には直接関係しない情報が多い：18.2%(12/66)」が主なものであった。（表 4.3-2）

表 4.3-2 被験薬の概要書等（治験薬概要書）

1. 治験の背景・位置付けを確認するため	19 (28.8%)	(必要)
2. 対照薬の選定理由の妥当性を確認するため	25 (37.9%)	
3. その他(必要)	4 (6.1%)	48(72.7%)
4. 提供の可否判断には直接関係しない情報が多い	12 (18.2%)	(不要)
5. その他(不要)	5 (7.6%)	17(25.8%)
未回答	1 (1.5%)	
合計	66	

(2) 試験実施計画書（案）の全文

試験実施計画書（案）の全文に関しては、78.8%(52/66)がプロトコル等の内容検討に必要な資料としていた。その理由としては、「治験の内容を確認するため」がほとんどであった。一方、不要とする意見は19.7%(13/66)に止まり、「治験の概略で十分」との意見がほとんどであった。(表 4.3-3)

表 4.3-3 試験実施計画書（案）の全文

1. 治験の内容を確認するため	51 (77.3%)	(必要)
2. その他	1 (1.5%)	52 (78.8%)
3. 治験の概略で十分	12 (18.2%)	(不要)
4. その他	1 (1.5%)	13 (19.7%)
未回答	1 (1.5%)	
合計	66	

(3) 症例報告書様式(案)

症例報告書様式（案）については、プロトコル等の内容検討に不要との意見が71.2%(47/66)と多数であり、その理由として『提供の可否判断には直接関係しないため』がほとんどであった。一方、必要とする意見も25.8%(17/66)あった。(表 4.3-4)

表 4.3-4 症例報告書様式(案)

1. 治験の内容を確認するため	16 (24.2%)	(必要)
2. その他	1 (1.5%)	17 (25.8%)
3. 提供の可否判断には直接関係しないため	46 (69.7%)	(不要)
4. その他	1 (1.5%)	47 (71.2%)
未回答	2 (3.0%)	
合計	66	

(4) 同意説明文書（案）

同意説明文書（案）については、プロトコール等の内容検討に必要とする意見が47.0%(31/66)、不要とする意見が50.0%(33/66)であり、それぞれの意見がほぼ半々であった。必要とする理由としては『治験の内容を確認するため』が主であったが、『その他』として、提供する薬剤(対照薬)の説明や安全情報が正しく記載されているかの確認が必要との意見も多かった。（表 4.3-5）

表 4.3-5 同意説明文書（案）

1. 治験の内容を確認するため	21 (31.8%)	(必要)
2. その他	10 (15.2%)	31 (47.0%)
3. 提供の可否判断には直接関係しないため	30 (45.5%)	(不要)
4. その他	3 (4.5%)	33 (50.0%)
未回答	2 (3.0%)	
合計	66	

4.3.2.7 「比較試験成績の詳細」について

現行の申し合わせに「比較試験成績の詳細」として規定されている提供資料について、不要との意見は『主要な解析結果』：6.1%(4/66)、『症例の取扱い基準』：18.2%(12/66)、『症例一覧表』：16.7%(11/66)、『有害事象（副作用）一覧表』：6.1%(4/66)といずれの成績資料についても少数であった。（表 4.3-6）

表 4.3-6 比較試験成績の詳細

主要な解析結果	4 (6.1%)
症例の取扱い基準	12 (18.2%)
症例一覧表	11 (16.7%)
有害事象（副作用）一覧表	4 (6.1%)

4.3.2.8 「比較試験成績の利用」について

「添付文書」、「製品情報概要」、「インタビューフォーム」および「医療用医薬品専門誌広告」への比較試験の利用については、改善すべきとの意見は何れの場合も少数であった。

実際の事例が少ないことが一因だと思われるが、比較試験成績の利用については、それぞれの資料に関する記載要領/手引きに基づいて検討する必要がある、本来、申し合わせで詳細に規定することはなじまないものとする。（表 4.3-7）

表 4.3-7 比較試験成績の利用

添付文書への比較試験データの記載	7
製品情報概要への比較試験データの記載	6
インタビューフォームへの比較試験データの記載	7
医療用医薬品専門誌広告への比較試験データの記載	7

4.3.3 存在意義

本申し合わせの存在意義については、『自主申し合わせとして今後も必要(改訂版の存続も含めて)』との回答が 84.1%(53/63)と最も多く、『今後は申し合わせは必要ない』との回答は 7.9%(5/63)に止まった。また、『申し合わせに従わない場合の罰則を設けて、厳格な規定として必要』との回答も 6.3%(4/63)と少数であった。(表 4.3-8)

表 4.3-8 存在意義

1. 申し合わせに従わない場合の罰則を設けて、厳格な規定として必要	4 (6.3%)
1. 決められた手順・時間枠を徹底すべき	3
2. 申し合わせの曖昧な解釈を排除すべき	1
3. その他	0
2. 自主申し合わせとして今後も必要 (改訂版の存続も含めて)	53 (84.1%)
(提供会社として)	
1. 自社品のデータの正当性、信頼性を確保したい。	20
2. 交渉における共通の手順として必要	30
3. 対抗品の開発状況を入手できる。	0
4. その他	3
(依頼会社として) ※ ¹	
1. 治験薬 GMP に合った製造設備・バリデーションをしなくてよい	19
2. 交渉における共通の手順として必要	26
3. その他	4
3. 今後は申し合わせは必要ない	5 (7.9%)
(提供会社として)	
1. 対照薬 (プラセボ製剤) の製造にかかる労力をなくすべき	2
2. プロトコール等の内容検討にかかる労力をなくすべき	0
3. 自由に提供可否を判断できる	3
4. その他	0
(依頼会社として)	
1. 入手時期が提供会社に依存し、明確にならない	5
2. その他	0
4. その他	1 (1.6%)
未回答	0 (0%)
合計※ ²	63

※1: 「2. 自主申し合わせとして今後も必要 (改訂版の存続も含めて)」の依頼会社としての理由について一部回答が得られなかったため、回答件数と合計が不一致

※2: 回答は66件であったが、うち3件は理由のみ選択され、1~4の回答選択肢が不明であったため集計から除外し、合計を63件とした

共通事項・申し合わせの存在意義へのアンケート回答時に、回答各社に現状の申し合わせに関する自由意見を「総合コメント」として記載していただき、26社(27件)のコメントを得た(別添1)。

最も回答が多かった「自主申し合わせとして今後も必要」を選択した回答会社の主な意見としては

- 提供、依頼事例ともに長期間(6ヵ月超)を要した経験を踏まえて、新薬開発を円滑に進めるための共通手順としての位置づけを明確にし、必要な改訂(早期に提供可否を宣言する等)を望む意見
- 海外の市販品利用等の導入を進めるべきとの意見
- 申し合わせの対象範囲をもっと制限(プラセボが必要となるケースのみとする等)して、必要な場合のみ、申し合わせを利用すべきとの意見
- 将来的な位置づけの見直しを視野に、現行申し合わせについて、提供依頼時の資料を簡略化したり、市販品利用を盛り込んだりした、現状を反映した改訂を望む意見

等であり、現行の申し合わせに対して、将来的な位置づけも視野に含めた見直しを希望する意見が多く見受けられた。

以上の存在意義に関するアンケート結果は、対照薬提供・譲受における申し合わせとしての必要性を示していると考えられる。総合コメントも含めた今後のあり方としては、現行の申し合わせ内容では運用等において何らかの問題や疑問が生じているため、円滑な運用のための課題を踏まえた改定が必要であると考えられる。

5. 調査結果を踏まえた改定の考察

5.1 調査結果に基づく申し合わせの存在意義

5.1.1 臨床評価部会へのアンケート結果の総括

依頼事例(2001年4月以降の実薬対照検証試験)の69.0%(20/29)、提供事例(2001年4月以降の実薬対照検証試験)の58.3%(14/24)が、それぞれ申し合わせに基づく6ヵ月以内の対照薬の受領あるいは提供という結果であった。これは、対照薬提供・譲受において申し合わせが一定の機能を果たしていることを示す結果であると考えられる。共通事項の存在意義に対するアンケートでは、84.1%(53/63)が改定を含めた自主申し合わせの存続を支持するという結果が示されており、対照薬の提供・譲受の枠組みとして申し合わせの必要性が認識されているものと受け止められる。

しかしながら、依頼事例の31.0%(9/29)、提供事例の41.7%(10/24)が6ヵ月を超えているということも事実である。また、実薬対照検証試験では、拒否事例(提供譲受に至らなかった事例)の割合が依頼事例の16.3%(8/49)、提供事例の12.5%(5/40)であった。このような課題を改善することも必要であると考ええる。

5.1.2 欧米の実情調査の結果

本TFでは、少数例ではあるが、欧米の対照薬調達の状況を調査した。そこで得られた主な事実を以下に示す(詳細は別添4参照)。これらは、外資系製薬企業4社の回答において共通した回答内容である。

- 1) 対照薬(実薬)を市場から購入して調達すること
- 2) 経口剤であれば、カプセル封入することによって識別不能性を確保していること

また、上記の調査対象となった外資系製薬企業から、市販品を購入する場合の具体的な対応状況に関する情報を得た。その結果、市場から購入した市販品を対照薬として使用するために、準備計画から始まり、製造・包装して使用可能になるまでに、少なくとも6ヵ月間、標準的には1年間を見積もっているという事実が分かった。

提供会社に頼らず、自前で対照薬を調達するためには、申し合わせに基づく場合と内容は異なるものの、同等以上の時間と労力が必要であるということを確認しておかなければならない。

5.1.3 申し合わせの存在意義

欧米では対照薬の品質や識別不能性確保のために様々な対応が必要であり(別添4)、そのために対照薬準備に相当の期間を要しているという事実を考慮すると、日本において申し合わせに基づく対照薬提供・譲受の約6割~7割が6ヵ月以内という実情は評価に値すると考える。申し合わせに基づけば、依頼会社は対照薬(特に実薬のプラセボ製剤)の品質と識別不能性を提供会社に保証してもらうことになり、欧米にはないメリットを享受できる。

以上のことから、本TFでは、日本の対照薬提供・譲受の枠組みとして申し合わせは存在意義があるとの結論に至った。その上で、提供・譲受に要する期間が6ヵ月を超える3割~4割の事例や拒否あるいは提供譲受に至らない事例があるという事実を踏まえて、申し合わせの改定を検討する必要があると考えた。

5.2 調査結果に基づく提供依頼・譲受の手順の改定方針

臨床評価部会加盟会社への依頼事例および提供事例のアンケート結果からは、主に提供依頼・譲受の手順に関する課題が示された。これらの結果と、共通事項の対照薬選定に関する回答内容について考察した。申し合わせの存在意義を踏まえた提供依頼・譲受の手順の改定方針を以下にまとめる。

5.2.1 申し合わせの改定のあり方

申し合わせが一定の機能を果たしていると考えられる一方で、申し合わせに基づく対照薬提供を申し入れても拒否されたり、対照薬を受領することはできても標準的な6ヵ月間を超えたりする事例の存在が改めて示された。

これについては、より厳格な規定にして完全な運用を目指すよりは、申し合わせに基づく対照薬の提供・譲受を基本としてその枠組みにおける運用を円滑に行うために必要な改定を検討することが妥当であるとの結論に至った。申し合わせの枠組みに入りきらない提供・譲受も現実的には避けられず、この場合は各社の判断によって対照薬を調達する必要がある。

5.2.2 改定方針

提供依頼・譲受の手順の改定方針は以下のとおりとした。

1. 対照薬の入手に当たっては、依頼会社はこれまでどおり、先発またはそれに準じる会社へ依頼することを原則とする。
2. 申し合わせは対照薬入手の選択肢の一つと位置づける。申し合わせに基づく相手会社からの入手が困難な場合は、依頼会社は他の方法による対照薬の調達を検討する（市販品や後発品を対照薬にすることも含めて）。

申し合わせ本文に「市販品を対照薬にしても構わない」を明記するのではなく、現行の申し合わせにおける市場から購入して対照薬とすることを「厳に慎むべき」を削除した。先発またはそれに準じる会社へ提供を依頼するという点は現行の申し合わせと同じである。

対照薬の入手に当たって、これまでどおり先発またはそれに準じる会社へ依頼することを原則としたのは以下の理由による。

- 1) アンケート結果では、62.1% (41/66) が現行どおりの先発またはそれに準じる会社を提供会社に選定することを支持している。また、依頼・提供事例の6割~7割が申し合わせに基づく標準的な対応期間と考えられる6ヵ月以内であった。
- 2) 申し合わせに基づく対照薬の品質と識別不能性の確保というメリットは十分な意義がある。
- 3) 対照薬の安全性情報対応の観点からは、申し合わせに基づく交渉において対照薬の提供・譲受の合意に至らなかった場合であっても、比較試験における対照薬に係る安全性情報の対応については両社で取り決めておくことが必要である。依頼会社が先発またはそれに準じる会社に申し入れを行うことで安全性情報の対応について事前に協議することが可能になる。

5.3 申し合わせ改善事項の検討(共通事項のアンケート結果の考察を中心に)

提供依頼・譲受の手順に関する改定方針に基づいて、共通事項における改善提案事項のアンケート結果を考察し、申し合わせの改定要否と改定内容について検討した。また、比較試験成績の利用については、アンケートにおける回答件数が少なく(4件~12件程度)、これらの回答内容に加えて、本TFでの事前検討を掘り下げた上で改定要否ならびに改定内容を検討した。以下にその検討結果を示す。

5.3.1 申し合わせの対象となる「比較試験」の定義

「現行の記載のままでよい」: 47.0% (31/66)

「現行の範囲を見直すべき」: 47.0% (31/66)

見直しのうち範囲を限定すべき: 77.4% (24/31)

2001年4月の改定では、以下の()内の記載が追加された。

2. 用語の定義 (4) 比較試験

被験薬と対照薬を比較することにより、被験薬の有効性・安全性等を評価する臨床試験(探索的試験、臨床薬理試験、市販後臨床試験等においても対照薬の提供を依頼する場合を含む。)

これに対して、現行のままでよいという意見と見直すべきという意見が約半々に分かれた。

「範囲を見直すべき」については、そのうちの7割以上が範囲の限定を要望している。これは、二重盲検試験以外では申し合わせに基づく対応は避けたいことを意味していると考えられる。上記の記載では、いわゆる検証的な二重盲検比較試験以外の探索的試験や臨床薬理試験、市販後臨床試験等についても、申し合わせに従う必要があるという誤解が生じているものと考えられる。

()内の記載の本来の解釈は「依頼会社が探索的試験や臨床薬理試験、市販後臨床試験等で対照薬を使用するにあたり、提供会社へ依頼して入手する必要があると判断した場合は申し合わせに従って入手する」ということである。言い換えれば、「依頼会社が提供会社への依頼を不要と判断する場合は、これらの試験には申し合わせを適用しなくても良い」ということであり、このような理解であれば、現行記載のままで良いと考える。今回のアンケート調査では、改定不要という意見と改定必要という意見が同数であり、誤解のない解釈が浸透すれば、範囲の限定を求める意見の背景にある懸念も解消されていくと考えられる。なお、申し合わせに記載のない薬物相互作用試験についても同様と考えられる。

今後、申し合わせが適用される比較試験の範囲の限定を求める要望が増えるようであれば、()内の解釈を明確にしていく必要がある。

5.3.2 対照薬の選定における市販品・後発品

対照薬の選定については現行の申し合わせでは以下のようにになっている。

3. 対照薬の選定等

(2) 依頼会社は、対照薬の開発努力等に敬意を表し、先発会社又はそれに準じる会社を提供会社として選定する。

(3) 依頼会社は、対照薬に該当する医薬品を市場から購入し、無断で対照薬として用いることを厳に慎むべきである。

先発またはそれに準じる会社を提供会社とすべきについて

現行の規定でよい： 62.1% (41/66)

後発会社も容認すべき： 34.8% (23/66)

市販品を対照薬とすることについて

現行の規定でよい： 43.9% (29/66)

市販品も容認すべき： 56.1% (37/66)

対照薬の入手に当たっては、先発またはそれに準じる会社への提供依頼を行い、その結果、申し合わせに基づく入手が困難な場合は市販品や後発品等を対照薬とすることも必要になってくる。現行の申し合わせでは市販品を「無断で対照薬として用いること」を制限しており、市販品を対照薬にすること自体を制限しているものではない。アンケート調査においても提供を断られた場合に市販品を対照薬にしている事例が認められている。提供依頼・譲受の手順の改定で、文書依頼後の早期に提供可否の意思決定をするようになると、その時点で先発またはそれに準じる会社から対照薬の提供を断られることも想定しておく必要がある。また、欧米では市販品を対照薬として用いており、臨床開発のグローバル化の流れの中で、日本の比較試験においても欧米と同様な市販品による対照薬調達という選択が現実となってくることも想定される。今後の申し合わせの位置づけとしては、市販品を対照薬とすることをこれまで以上に踏み込んだ形で受け止めていく必要があると考える。今回の改定を日本における対照薬提供・譲受のあり方の転換点と考えれば、上記の現行申し合わせ「3. (3)」における「厳に慎むべき」との表現を見直すことが必要であると考えられる。

今回のアンケート結果（共通事項）において「市販品について容認すべき」が半数を超えているということは、現行においても市販品を対照薬とする可能性があり、今後も同様なケースへの対応が必要なことを反映していると考えられる。

対照薬の選定に関する改定は、5.2 項の改定方針にあるように、まずは先発またはそれに準じる会社に提供を申し入れることを基本とし、その結果、そこからの対照薬入手が困難な場合に市販品や後発品を対照薬とする選択を今までよりも前面に出していくことである。今回の改定においても、「無断で」市販品を対照薬とすべきではないという現行の申し合わせの考え方は継承されている。また、アンケート結果で6割以上がまずは先発またはそれに準じる会社に提供を申し入れるべきとしていることにも整合している。ただし、「開発努力に敬意を表する」の記載は科学的な比較試験の実施には馴染まない表現なので削除すべきと考える。

5.3.3 提供・譲受の手順：依頼から提供/譲受までの期間

依頼から対照薬入手までの妥当な総期間

6 ヶ月以内またはそれ未満： 89.4% (59/66)

7～8 ヶ月： 7.6% (5/66)

対照薬の入手あるいは提供に係る期間は6 ヶ月あるいはそれより短い期間であるべきとの意見であった。

実際の提供・譲受で6ヵ月以上を要する主な原因

対照薬のプラセボ製剤の製造： 33.3% (22/66)

プロトコル等の内容検討： 42.4% (28/66)

「その他」として13件の回答があり、その内訳はプラセボ製剤の製造やプロトコル内容の検討、対照薬選定の妥当性に関する確認の複合的な理由であったことから、主たる原因は上記の2点に集約される。

対照薬（プラセボ製剤）の製造に必要な期間（提供希望時期の何ヵ月前が妥当か）

6ヵ月前またはそれ未満： 81.8% (54/66)

6ヵ月より長い期間： 13.6% (9/66)

プラセボ製剤の製造期間としては6ヵ月あれば、対応可能ということを示している。対照薬提供依頼を提供希望時期の6ヵ月前に行えば、提供会社の製造計画に組み込むことが可能との結果である。

プロトコル等のレビューに必要な期間

2ヵ月以内またはそれ未満： 56.1% (37/66)

3ヵ月以内： 36.4% (24/66)

申し合わせに基づく対照薬提供・譲受のために要する期間が6ヵ月を超える主たる要因は対照薬のプラセボ製剤の製造とプロトコル等のレビューに集約され、プロトコル等のレビューには半数以上が2ヵ月以内で対応可能であり、3ヵ月あれば90%以上が対応可能との結果であった。もう一つの主たる要因である対照薬のプラセボ製造についても、80%以上が6ヵ月またはそれ未満の期間で対応可能であるとの結果を示している。

依頼・提供事例調査結果からは、60%～70%が6ヵ月以内の提供・譲受であった。共通事項のアンケート結果からは、6ヵ月以内の提供・譲受が80%を超えることも可能ではないかと考えられるが、実際には乖離がみられている。最も困るケースは、提供する意思がそれほどないにもかかわらず、プロトコルレビュー等を理由に提供までの期間を引き延ばすことである。また、提供する意思があっても提供会社の個別事情によってやむを得ず6ヵ月以内の対応が不可能なケースも考えられる。

対照薬提供・譲受の交渉において、提供する意思があるかどうか、また、提供する場合はいつごろ提供可能であるのかについて予め大枠を確認することが必要であると考え。すなわち、依頼を受けてから早期に提供会社が提供可否の意思決定と提供可能時期を依頼会社に通知する手順を申し合わせに規定すべきではないかと考える。

提供の可否判断については、現行の申し合わせでは以下の記載がある。

4. 対照薬の提供依頼及び譲受の手順

(5) 提供会社は、・・・対照薬を提供するか否かを依頼会社に文書で回答する。提供を拒否する場合には、その理由を提示する。なお、提供会社は、対照薬の選定理由及び試験実施計画書(案)等が倫理的及び科学的に妥当と考えられる場合には、対照薬の提供を拒まないものとする。

これは試験実施計画書(案)等の全てのレビューを終えて、提供会社として対照薬を提供するかどうかを最終回答するという規定である。「対照薬の提供を拒まないものとする」という申し合わせは、依頼を受けた提供会社に対照薬提供を断りにくくし、申し合わせに基づく対照薬の提供・譲受を厳格に運用する機能を持たせていると考えられる。一方で、提供の意思が極めて低い提供会社は、申し合わせの範囲では依頼を断れないために、提供の可否判断を引き延ばす要因にもなりかねない。

本 TF では改定方針で述べたとおり、その枠組みに入りきらない場合は、無理に申し合わせの枠組みに押し込めるのではなく、申し合わせ以外による対照薬の調達を検討せざるを得ないとする。提供会社が対照薬を提供する意思がない場合は、依頼を受けてから早期の意思決定として依頼会社に通知すべきであるとする。ただし、提供会社による対照薬の提供可否の判断は倫理的および科学的観点から検討されるという基本には変わりはない。

5.3.4 提供・譲受の手順:文書依頼時の提出資料

現行の申し合わせでは文書依頼時に依頼会社が提供会社へ提出する資料として以下が規定されている。

- ① 被験薬の概要書等
 - ② 試験実施計画書(案)等 →プロトコール(案)、症例報告書様式(案)、同意説明文書(案)
 - ③ 対照薬の必要量及びその算定根拠に関する資料
- なお、上記資料①及び②は、比較試験の依頼に際して医療機関に提供する資料と同程度の内容を含むものとする。

これらの資料について、以下のようなアンケート結果であった。なお、依頼・提供の事例アンケートにおいて「対照薬の選定理由」が“申し合わせの規定外の資料”として必要であったとの回答があった。このため、上記の提出資料に「対照薬の選定理由」を明記すべきと考える。

治験薬概要書の必要性

必要:	72.7% (48/66)
不要:	25.8% (17/66)

プロトコール(案)の全文の必要性

必要:	78.8% (52/66)
不要:	19.7% (13/66)

症例報告書様式(案)の必要性

必要:	25.8% (17/66)
不要:	71.2% (47/66)

同意説明文書(案)の必要性

必要:	47.0% (31/66)
-----	---------------

不要： 50.0% (33/66)

上記の結果からは、治験薬概要書とプロトコール(案)の全文は必要であり、症例報告書様式(案)は必要性が低く、同意説明文書(案)は必要・不要が半々に分かれた。本 TF の事前検討では、文書依頼時の提供資料に関する論点は、以下の2点であると考えている。

- 1) 文書依頼をできるだけ早く実施し、対照薬調達の準備を円滑にする必要がある、そのためには文書依頼時の提供資料をどの程度簡素化できるのか
- 2) 提供可否が不明な状況で提供会社にどの程度の情報開示をすべきなのか

アンケートでは「プロトコール等の内容検討の実際において、これらの資料の必要性」を質問した。依頼から早期に提供会社が提供可否の意思決定を行うにあたり、必要最低限の資料としてどのような資料が必要であるかを確認するためには、依頼から提供・譲受までの総期間の中での必要性ではなく、短期間に意思決定をするために必要な資料が何であるかを質問内容で明確に表現する必要があると考える。対照薬の提供意思が示された以降、詳細な資料を提供会社に提出することは必要であり、依頼会社がプロトコールの全文、症例報告書様式、同意説明文書を確定次第速やかに提出するのであれば、現行の申し合わせに基づく情報提供と内容は同様であるとする。提供可否の意思決定前における上記の論点を考慮して、文書依頼時に提出する試験内容の説明資料は、試験実施計画書（案）の骨子とすることが妥当であるとする。

依頼から一定期間後に行う提供可否の判断に必要な資料を以下に示す。

- ① 対照薬の選定理由
- ② 対照薬の必要量及びその算定根拠に関する資料
- ③ 試験実施計画書（案）の骨子
- ④ 被験薬の概要書等（直前の試験成績については別紙等による補足資料）

試験実施計画書（案）の骨子では目的や対象疾患、症例数の他、試験デザインとして投与スケジュール、用法・用量、併用療法、観察項目と時期、統計解析、試験実施予定期間、評価方法（評価項目の判定基準等）を示す。これにより、試験実施計画書（案）の作成手順において、従来よりも早いタイミングで依頼会社が文書依頼を行うことができるようになる。その結果、提供会社におけるプラセボ製剤の製造準備への着手が円滑になり、比較試験の効率的な準備に寄与することが期待される。

5.3.5 比較試験成績の取扱い:承認申請に先立つ比較試験成績の詳細

依頼会社の承認申請に先立つ提供会社へ提出する「比較試験成績の詳細」は現行の申し合わせでは以下のようにになっている。

6. 比較試験成績の取扱い
(2) 比較試験成績の詳細

依頼会社は、承認申請に先立ち試験実施計画書に記載されている主要な解析結果（たとえば、公表文献、申請資料概要に記す程度の内容）及び症例の取扱いを記載した資料並びに症例一覧表・・・を提出する。

提供可否の判断において試験実施計画書(案)の骨子に基づき、試験内容を検討しているため、比較試験成績については、試験実施計画書に基づく結果の確認で十分であると考え。GCPに基づく科学的・倫理的な試験の実施が求められ、さらには信頼性の基準に基づく申請資料が求められており、試験開始前の試験内容の合意があれば、試験結果の信憑性を提供会社が“審査”する意義は低いと考える。また、製薬協が米国研究製薬工業協会（PhRMA）、欧州製薬団体連合会（EFPIA）ならびに国際製薬団体連合会（IFPMA）とともに策定し合意した治験情報の登録と開示に関する共同指針では、ICH E3 ガイドライン（治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン）の synopsis を試験成績として公開することになっている。

このような考えから、承認申請に先立つ比較試験成績の主要な解析結果は総括報告書の synopsis が妥当であると考え。

5.3.6 比較試験成績の取扱い:学会等での公表

学会や学術専門誌等での公表に先立つ依頼会社から提供会社への手続きは現行の申し合わせでは以下のようにになっている。

6. 比較試験成績の取扱い

(3) 学会、学術専門誌等での公表

依頼会社は・・・公表内容を記載した文書を事前に提供会社に提出し、提供会社の文書による了承を得るものとする。・・・依頼会社は学会等への公表、学術専門誌等への掲載等に関する事前の了承を求めるに当たっては、それらの公表等の申込みないし公表内容提出期限の少なくとも1ヵ月前までに提供会社に申し出なければならない。提供会社は当該申し入れに可能な限り協力する。

承認申請に先立つ「比較試験成績の詳細」と同様に、提供可否の判断において試験実施計画書(案)の骨子に基づき、試験内容を検討しているため、比較試験成績については、試験実施計画書に基づく結果の確認で十分であると考え。試験結果は試験実施計画書内容に基づき導き出されるものであり、試験終了後に改めて了承の手続きを行う必要はないと考える。

また、「比較試験成績の詳細」において、提供会社が既に試験成績を確認していれば、学会等での公表に先立って依頼会社は、事前に公表内容を提供会社へ知らせることとし、申し入れとそれに対する了承という手続きは簡素化すべきと考える。

5.3.7 比較試験成績の取扱い:製品情報概要・添付文書等への利用

製品情報概要や添付文書等へ比較試験成績の一部を利用する場合の現行の申し合わせは以下のようにになっている。

6. 比較試験成績の取扱い

(5) 試験成績の利用

依頼会社及び提供会社は・・・事前に相手方の文書による了承を得るものとする。ただし、下記の場合はこの限りではない。

① 依頼会社が・・・承認申請、・・・再審査・再評価申請に用いる場合

② 依頼会社又は提供会社が、公表・公開された比較試験成績の全文を・・・用いる場合

③ 提供会社が・・・対照薬の国内外における承認申請等に用いる場合

なお、依頼会社又は提供会社が試験成績の一部を使用するに当たっては、下記の資料で求められている範囲とする。

- ・ 医療用医薬品製品情報概要記載要領
- ・ 医療用医薬品専門誌(紙)広告作成要領
- ・ 医療用医薬品添付文書作成の手引き
- ・ 医薬品インタビューフォーム作成の手引き

上記の文章では、製品情報概要や添付文書等へ比較試験成績の一部を利用することには制限を加えていない。それぞれの該当資料に関する作成手引きに基づいて比較試験成績の一部を引用する旨が示されている。しかしながら、製品情報概要については依頼会社が提供会社の了承を得て記載することは難しいのが現状である。

製品情報概要や添付文書等への比較試験成績の一部の利用は、それぞれの作成手引きに従って記載され、比較試験成績の一部が正確に引用されるのであれば、申し合わせにおいては相手方の了承なしに使用可能とすべきである。各資料への記載の妥当性は、対照薬の申し合わせとしてではなく、該当する資料の作成手引き（要領）に基づいて判断されるべきものであると考える。

プロモーションコード委員会の製品情報概要審査会からは、2004年9月に申し合わせにおいて比較試験成績の一部を製品情報概要にも記載できるように見直しをして欲しい旨の申し入れがあった。これに対して、2005年2月に製品情報概要審査会と臨床評価部会で意見交換を行い、本TFの改定提案について合意を得た。

医薬品評価委員会のPMS部会とは、2005年2月に添付文書およびインタビューフォームへの比較試験成績の利用に関して意見交換を行い、同じく本TFの改定提案について合意を得た。

6. 申し合わせの主な改定事項とその影響の考察

6.1 主な改定事項

「5. 調査結果を踏まえた改定の考察」に基づき、申し合わせの主な改定事項を次の6点にまとめた。

1. 申し合わせを対照薬提供・譲受の選択肢の一つとする。
申し合わせに基づく対照薬の入手が困難な場合は、依頼会社は他の方法による対照薬の調達を検討する（例えば、市販品や後発品を対照薬とする等）。
関連箇所：「1. 本申し合わせの目的」
「3. 対照薬の選定 (2)、(3)」
2. 対照薬の提供可否および提供可能時期の文書伝達を手順化する。
提供会社は依頼会社からの文書依頼に対して早期に提供可否の意思決定および提供可能時期を依頼会社へ文書で伝える。
関連箇所：「4. 対照薬の提供依頼及び譲受の手順 (5)、(7)、(9)」
3. 依頼会社が文書依頼時に提供会社へ提出する資料を簡素化する。
試験実施計画書（案）は、全文ではなく骨子を提出することとする。
関連箇所：「2. 用語の定義 (7) 新設」
「4. 対照薬の提供依頼及び譲受の手順 (1)」
4. 比較試験成績の詳細に関する見直し
依頼会社の承認申請に先立って提供会社へ提出する比較試験成績の詳細は、総括報告書の synopsis とする。
関連箇所：「6. 比較試験成績の取扱い (2)」
5. 比較試験成績の公表に関する見直し
比較試験成績を学会等で公表する場合、提供会社による「了承」手続きを提供会社への事前連絡で可とする。
関連箇所：「6. 比較試験成績の取扱い (3)」
6. 比較試験成績の一部利用（製品情報概要、添付文書等）に関する見直し
比較試験成績の一部を製品情報概要等へ利用する場合は、各該当資料の記載要領に従うことを原則とし、対照薬提供・譲受の申し合わせにおける相手会社の事前了承を不要とする。
関連箇所：「6. 比較試験成績の取扱い (5)」

次に申し合わせの主な改定事項を反映した改訂文の該当箇所と、改定事項が今後の対照薬提供・譲受に及ぼす影響に関する考察をまとめる。改訂の全文は別添2-1を参照。

6.2 改定事項を反映した改訂文とその影響考察

1. 申し合わせを対照薬提供・譲受の選択肢の一つとする。

申し合わせに基づく対照薬の入手が困難な場合は、依頼会社は他の方法による対照薬の調達を検討する（例えば、市販品や後発品を対照薬とする等）。

関連箇所：「1. 本申し合わせの目的」

「3. 対照薬の選定 (2)、(3)」

改定事項を反映した申し合わせ改訂文（下線のゴシックが追加/変更箇所）

1. 本申し合わせの目的

本申し合わせは、医薬品の承認申請等のために行われる比較試験に使用される対照薬の提供及び譲受が円滑に実施されることを目的とする。また、本申し合わせに基づいて対照薬を提供又は譲受した場合、~~並びに~~学会又は学術情報誌等における当該比較試験成績の公表及び新医薬品の承認審査に係わる情報の公開に伴う当該比較試験成績の取扱い等に関して、依頼会社及び提供会社が従うべき基準を定める。~~対照薬の提供及び譲受が円滑に実施されることを目的とする。~~

3. 対照薬の選定等

- (1) 依頼会社は、比較試験の目的等を慎重に検討し、適切な対照薬を選定する。
- (2) 依頼会社は、~~対照薬の開発努力等に敬意を表し~~、先発会社又はそれに準ずる会社を提供会社として選定する。
- (3) 依頼会社は、提供会社からの提供可否の判断に基づき対照薬を入手する。
提供会社から提供を受けられない場合は、依頼会社は本申し合わせ以外の方法も含めて対応を検討する。
~~依頼会社は、対照薬に該当する医薬品を市場から購入し、無断で対照薬として用いることを厳に慎むべきである。~~

- ✓ 申し合わせ以外の手順による対照薬調達を否定するのではなく、申し合わせに基づいた手順を踏んだ上で、他の手順を取ることは問題ないとの考えを示す。
- ✓ 提供会社は、提供可否の判断において、従来どおり、倫理的・科学的観点からの検討を基本とする。
- ✓ 本申し合わせの目的においては、対照薬の提供・譲受の円滑な実施を最初の文章で明示し、申し合わせに基づく比較試験成績の取扱いは、本申し合わせに従った提供・譲受に適用される趣旨を示す。

改定事項の影響考察

期待される改善事項	改定に伴う課題
申し合わせ以外の手順による対照薬調達も有り得ることを示すことにより、申し合わせの無理な運用を回避し、実態に即した運用が可能。	申し合わせ以外の対照薬調達を容認することにより、提供会社は申し入れを断りやすくなる可能性が出てくる。
	申し合わせの枠組みに入りきらない提供・譲受について、対照薬の調達に関する対応方法、留

	意点を検討する必要がある。
市販品を対照薬とする場合であっても、その前に先発会社への申し入れを行うこととする。このため、比較試験における安全性情報（対照薬に係る）を、依頼会社から先発会社へ伝達する手順を試験開始前に取り決めることが可能。	

2. 対照薬の提供可否および提供可能時期の文書伝達を手順化する。

提供会社は依頼会社からの文書依頼に対して早期に提供可否の意思決定および提供可能時期を依頼会社へ文書で伝える。

関連箇所：「4. 対照薬の提供依頼及び譲受の手順 (5)、(7)、(9)」

改定事項を反映した申し合わせ改訂文（下線のゴシックが追加/変更箇所）

4. 対照薬の提供依頼及び譲受の手順

[4. (5) を以下に置き換える]

(5) 提供会社は、依頼会社からの文書依頼(資料の翻訳を依頼した場合は、翻訳された資料)を受理してから 2 ヶ月以内に提供可否の意思及び提供する場合の提供予定時期を依頼会社へ文書で回答する。

提供会社は、対照薬の選定理由及び試験実施計画書(案)の骨子に関する倫理的及び科学的見地からの検討を基本に行う。提供を拒否する場合は、その理由を依頼会社に提示する。

上記の提供可否の文書回答に基づいて、対照薬の提供予定時期に向けた提供及び譲受の手順を遂行する。

[現行 4. (5) の下記の記載は削除]

~~(5) 提供会社は、・・・回答を受理してから 1 ヶ月以内に、対照薬を提供するか否かを依頼会社に文書で回答する。提供を拒否する場合には、その理由を提示する。なお、提供会社は、・・・対照薬の提供を拒まないものとする。~~

~~(7) 依頼会社は、覚書締結後に試験実施計画書(案)の骨子等を大幅(例えば、試験の目的、試験デザイン、症例数、評価方法)に変更する場合には、直ちに提供会社に文書でその内容を提出し、対照薬の提供及び譲受について提供会社と協議するの文書による子承を得るものとする。~~

~~なお、提供会社は意見又は質問がある場合には、依頼会社から文書が提出されて 2 週間以内に、文書で依頼会社に申し入れる。~~

~~(9) 提供会社は、4. (6) の覚書締結後(ただし試験実施計画書(案)の骨子が大幅に変更された場合は依頼会社から(8)の試験実施計画書等を受領後を除く)、可能な限り 2 ヶ月以内に予め合意した提供予定時期に対照薬を提供する。なお、提供会社は、・・・~~

- ✓ 現行の申し合わせでは、6 ヶ月で入手できるのかが明確とならず、比較試験の開始時期に大きな影響を及ぼしている。提供予定時期については両社で合意されることが重要である。依頼会社は、提供予定時期が希望時期と大きく乖離していれば、申し合わせ以外の手順による対照薬調達も考慮することになる。

- ✓ 提供会社による提供意思と提供予定時期の依頼会社への文書回答は、依頼から2ヵ月以内とした。
- ✓ これは、試験実施計画書（案）の骨子に対する提供会社のレビューとして、少なくとも初回の指摘とそれに対する依頼会社の回答を踏まえて判断可能な期間と考える。
 現行の申し合わせでは、提供会社は依頼から1ヵ月以内に意見を一括して依頼会社へ提出することになっている。追加の指摘は依頼会社の初回回答から2週間以内であり、追加指摘への依頼会社の回答を踏まえて2ヵ月以内に提供意思を決定することも手順上は可能である。
- ✓ 共通事項 Q5 のアンケート結果において、試験実施計画書（案）等のレビューに必要な期間として2ヵ月以内が56.1%と半数以上であったことから、試験内容に基づく提供意思の決定を文書依頼から2ヵ月以内とすることは妥当であると考えられる。
- ✓ 覚書の締結後に試験実施計画書（案）の大幅な変更があると、文書依頼から2ヵ月以内に提供会社が示した提供意思と提供予定時期の前提が崩れてしまうため、4.(7)の覚書締結後の試験内容の大幅な変更がこれまでの交渉に与える影響を改めて協議する必要があると考える。
- ✓ 文書依頼から2ヵ月以内に提供意思とともに提供予定時期を両社で合意して交渉を進めているため、覚書の締結から対照薬提供までの期間（可能な限り2ヵ月以内）を4.(9)で規定する必要はないと考える。

改定事項の影響考察

期待される改善事項	改定に伴う課題
<p>予定された時期までの提供の意思を踏まえた上で、申し合わせに基づく提供・譲受の手順を進めることができる。</p> <p>→従来のように、いつ入手できるのかが不透明な状態のまま、試験実施計画書（案）に対する指摘事項対応を続けることを回避できる。</p>	<p>提供会社は、文書依頼を受けてから2ヵ月以内に試験実施計画書（案）の骨子を検討し、対照薬提供に応じるかどうか、また、いつまでに提供可能であるかの社内決定を行う必要がある。</p> <p>→そのための社内手順の整備・改定が必要。</p>
<p>手順のプロセスごとの対応期間にとらわれず、対照薬提供・譲受の総対応期間の範囲で手続きを進められる。</p> <p>→試験実施計画書（案）への指摘に対する最終合意から覚書締結までに時間を要したり、覚書締結から対照薬提供までに予想以上の時間を要したりすることを回避できる。</p>	<p>提供可否判断以降の試験実施計画書（案）への指摘に対する最終合意手順、覚書締結から提供までの目安期間を明示しないことにより、「依頼から入手までの6ヵ月」という総対応期間としての目安が今までより薄れることが懸念される。</p>

3. 依頼会社が文書依頼時に提供会社へ提出する資料を簡素化する。

試験実施計画書（案）は、全文ではなく骨子を提出することとする。

関連箇所：「2. 用語の定義 (7) 新設」

「4. 対照薬の提供依頼及び譲受の手順 (1)」

改定事項を反映した申し合わせ改訂文（下線のゴシックが追加/変更箇所）

[用語として新たに「試験実施計画書（案）の骨子」を追加]

2. 用語の定義

(7)試験実施計画書(案)の骨子

試験実施計画書(案)又は製造販売後臨床試験実施計画書(案)の骨子は、以下の項目を含むものとする。

- 1) 目的
主要項目、副次項目
- 2) 対象疾患
選択・除外基準
- 3) 症例数
- 4) 試験デザイン
被験薬、対照薬の投与スケジュール
用法・用量(増量等を行う場合はその基準)
併用療法:容認、制限事項の両方
有効性・安全性の観察項目と時期
統計解析(主要項目、副次項目)
- 5) 試験実施予定期間
- 6) 評価方法
評価項目の判定基準

[現行の 4. (1) を以下の内容に変更]

(1) 依頼会社は、下記資料を添付し、提供会社に文書で対照薬の提供を依頼する。

- ① 対照薬の選定理由
- ② 対照薬の必要量及びその算定根拠に関する資料
- ③ 試験実施計画書（案）の骨子
- ④ 被験薬の概要書等

- ✓ 提供会社側の最も大きな負荷となるプラセボ製剤の製造準備をできるだけ軽減するためには、可能な限り早く準備・調整を開始する必要がある。
依頼会社は「医療機関に提供する資料と同程度」の試験実施計画書（案）等が揃うまで文書依頼をすることができない。
これらの双方の事情を踏まえ、文書依頼をこれまでよりも早く実施できるように依頼時の提出資料を見直した。
- ✓ また、依頼会社は、提供の意思が確認できていない時点で試験内容に関する情報を提供会社に開示しなくてはならない。依頼時の提出資料を試験実施計画書（案）の骨子とすることで、提供会社の提供可否の判断を踏まえた資料開示の判断が可能となる。
- ✓ 現行の申し合わせでは「選定理由の資料」が明記されていない（対照薬の必要量と算定根拠のみ）ため、アンケート結果では「選定理由の資料」が追加要求資料であるとの複数回答を得た。このような認識を整理するため、申し合わせに「選定理由の資料」を必要資料に規定する。
- ✓ 新たな用語として「試験実施計画書（案）の骨子」を「2.用語の定義」に追加する。

改定事項の影響考察

期待される改善事項	改定に伴う課題
<p>これまでは、試験実施計画書（案）等の社内の作成手順を経て、“医療機関に提出するレベル”の資料ができるまでは、対照薬提供の文書依頼ができない規定であったのに対して、本改定により、文書依頼のタイミングを早めることが可能となる。</p>	<p>依頼会社によって、「骨子」の解釈が異なり、レベルの異なる試験実施計画書（案）の骨子が依頼時の提出資料となる可能性がある。</p>
	<p>提供会社から試験内容の詳細を求められれば、依頼会社は詳細なプロトコール内容を提示せざるを得ない。</p> <p>→結果として、実際に依頼時に提出する骨子案は、現行の試験実施計画書（案）の全文と近いものになるかもしれない。</p>
<p>提供会社は文書依頼に基づくプラセボ製剤製造のための準備を前倒しすることが可能となる。</p>	

4. 比較試験成績の詳細に関する見直し

依頼会社の承認申請に先立って提供会社へ提出する比較試験成績の詳細は、総括報告書の synopsis とする。

関連箇所：「6. 比較試験成績の取扱い (2)」

改定事項を反映した申し合わせ改訂文（下線のゴシックが追加/変更箇所）

6. 比較試験成績の取扱い

(2) 比較試験成績の詳細

依頼会社は、承認申請等に先立ち試験実施計画書に記載されている主要な解析結果として （たとえば、公表文献、比較試験の総括報告書の synopsis 申請資料概要に記す程度の内容） 及び症例の取扱いを記載した資料並びに症例一覧表、副作用（又は有害事象） 一覧表を提供会社に提出する。なお、その他の資料（電子データも含む）の提出については、両者間で協議の上、決定する。

- ✓ 提供可否の判断時に試験内容については検討済みである。試験実施計画書に基づく結果の確認は、総括報告書の synopsis で可能である。
- ✓ 「その他の資料の提出」を両社の協議事項としていることにより、総括報告書の案の事前了承や上記の詳細資料以外についても交渉する必要が生じ、覚書の締結に時間がかかる要因になっている。「比較試験成績の詳細」は、総括報告書の synopsis、症例の取扱いを記載した資料、症例一覧表、有害事象一覧表であることを明示する。

改定事項の影響考察

期待される改善事項	改定に伴う課題
<p>依頼会社は、承認申請前の提供会社との確認手続きを効率化できる。</p>	<p>提供会社が覚書の追加事項として別途規定する可能性がある。</p>

5. 比較試験成績の公表に関する見直し

比較試験成績を学会等で公表する場合、提供会社による「了承」手続きを提供会社への事前連絡で可とする。

関連箇所：「6. 比較試験成績の取扱い (3)」

改定事項を反映した申し合わせ改訂文（下線のゴシックが追加/変更箇所）

6. 比較試験成績の取扱い

(3) 学会、学術専門誌等での公表

- ① 依頼会社は、比較試験成績を公表する場合には、公表内容を記載した文書を事前に提供会社に提出し、~~提供会社の文書による了承を得るものとする。~~提供会社は、かかる文書の翻訳が必要な場合には、公表内容確認の依頼を受けたの受理後1週間以内に依頼会社に翻訳の依頼を行う。なお、依頼会社は学会等への公表、学術専門誌等への掲載等に関する事前の了承を求めるに当たっては、それらの公表等の申込みないし公表内容提出期限の少なくとも1ヵ月前までに提供会社に申し出提出しなければならない。提供会社は当該申し入れ比較試験成績の公表に可能な限り協力する。
- ② 提供会社は、公表内容に意見又は質問がある場合は、6.(3)の①の文書又はその翻訳を受理してから1ヵ月以内に、~~公表内容に対する意見又は質問を~~依頼会社に文書で照会する。
- ③ 依頼会社は、提供会社から6.(3)の②の意見又は質問を受けた場合は公表前に対する回答を提供会社に文書で提出する。

- ✓ 提供可否の判断時に試験内容については検討しているため、比較試験成績については、試験実施計画書に基づく結果の確認をするというスタンスが妥当であると考えます。試験結果は、試験実施計画書の内容に基づいて導き出されるものである。
- ✓ 「比較試験成績の詳細」において、提供会社は試験成績を確認しているため、公表に当たっては、依頼会社は事前に公表内容をお知らせすることとする。
- ✓ 現行の申し合わせと同様に、提供会社は公表内容に意見・質問できるという点では同じである。

改定事項の影響考察

期待される改善事項	改定に伴う課題
公表前の事前了承を明記しないことにより、両社の確認手続きを簡略化できる。	提供会社が覚書の追加事項として別途規定する可能性がある。

6. 比較試験成績の一部利用（製品情報概要、添付文書等）に関する見直し

比較試験成績の一部を製品情報概要等へ利用する場合は、各該当資料の記載要領に従うことを原則とし、対照薬提供・譲受の申し合わせにおける相手会社の事前了承を不要とする。

関連箇所：「6. 比較試験成績の取扱い (5)」

改定事項を反映した申し合わせ改訂文（下線のゴシックが追加/変更箇所）

6. 比較試験成績の取扱い

(5) 試験成績の利用

依頼会社及び提供会社は、公表された6.(3)と6.(4)の目的以外に試験成績を用いる場合、事前に相手方の文書による了承を得るものとする。ただし、下記の場合はこの限りでない。

- ① 依頼会社が、比較試験成績の全部又は一部を国内外における製造販売承認申請、承認事項の一部変更承認申請、薬価基準収載申請又は再審査・再評価申請に用いる場合
- ② 依頼会社又は提供会社が、公表・公開された比較試験成績の全文をそのままの形で用いる場合
- ③ 提供会社が、公表・公開された比較試験成績の全部又は一部を対照薬の国内外における承認・申請等に用いる場合
- ④ ~~なお~~依頼会社又は提供会社が試験成績の一部を医療用医薬品製品情報概要、医療用医薬品専門誌(紙)広告、医療用医薬品添付文書、及び医薬品インタビューフォームに正確に使用する場合。なお、記載内容は使用するに当たっては下記の資料に基づくものとするで求められている範囲とする。
 - ・医療用医薬品製品情報概要記載要領
 - ・医療用医薬品専門誌(紙)広告作成要領
 - ・医療用医薬品添付文書作成の手引き
 - ・医薬品インタビューフォーム作成の手引き

- ✓ 申し合わせでは比較試験成績の一部を製品情報概要等へ記載することを制限する記載はないが、この趣旨を明確に示すために記載上の見直しを行った。
- ✓ 製品情報概要等に記載される「比較試験成績の一部」の妥当性は、各資料の記載要領・手引きに基づいて判断されるべきである。
- ✓ プロモーションコード委員会の製品情報概要審査会と臨床評価部会の意見交換(2005年2月)において、比較試験成績の一部を製品情報概要等へ記載することに関する上記の改定内容について合意された。
- ✓ 医薬品評価委員会のPMS部会との意見交換(2005年2月)においても、同様に合意された。
- ✓ 2005年9月の製薬協理事総会では、製品情報概要記載要領、添付文書作成の手引き等について申し合わせの改定内容と整合性がとれた見直しをすることが確認された。
- ✓ 申し合わせの本文において、製品情報概要等に比較試験成績の一部を記載することについては、両社の事前了承は不要であることが明確になることにより、覚書においても追加事項として別途事前了承を規定する必要がないとの理解が浸透することが期待される。

改定事項の影響考察

期待される改善事項	改定に伴う課題
申し合わせの規定に基づき、試験成績の一部をこれらの資料に記載できないという誤解を解消できる。	提供会社が覚書の追加事項として別途規定する可能性がある。

7. まとめ

申し合わせの存在意義に対するアンケート調査の結果は、比較試験の対照薬入手において依頼会社と提供会社の共通手順として今後も存続を支持する意見が多かった。また、実際の提供・譲受の事例においては、約6割～7割の事例が標準的な対応期間と考えられる6ヵ月以内で実施されていた。この事実は申し合わせが対照薬の提供・譲受において一定の機能を果たしていることを示していると考えた。一方で、6ヵ月を超える期間を要した事例や、提供を断られた事例も少なからずあるという事実も改めて示された。また、アンケートの総合コメントでは、申し合わせを現状に合わせた形で見直し、先発またはそれに準じる会社（以下、先発会社等）からの入手のみでなく、市場から購入した市販品等を対照薬とする方向も必要ではないかとの意見が複数みられた。

欧米では市販品を購入して対照薬にしているという事実があり、そのために比較試験の治験依頼者は自らが対照薬の品質と識別不能性を確保するための手段を講じていることが分かった。対照薬調達の立案から使用可能となるまでに1年近くの準備期間を見積もっていることも分かった。

日本では、今後も対照薬調達の第一義に申し合わせに基づく対応を考えることになるだろう。しかし、その枠組みに入らない事例を排除することはできない。その場合は、市販品等を対照薬にすることも検討し、治験依頼者自らが対照薬の品質と識別不能性を確保するという新たな課題に取り組まなければならない。臨床開発のグローバル化がこのような状況を加速することも考えられる。

臨床開発のグローバル化を考えると、比較試験の対照薬調達に関して日本と欧米では基本的な考え方に違いがある。日本では申し合わせに基づく限定的な2者の契約関係のもとに両者に厳格な取り決めを課すのに対し、欧米では治験依頼者と市販品の承認取得者の間に直接的な契約関係は存在せず、企業活動の一環として治験依頼者は治験推進のための戦略を立て、市販品の承認取得者は自社品の市場価値の確保に努めている。日本においても依頼会社と提供会社という限定的な関係から、欧米にみられる一般的なビジネス環境の中の治験依頼者と市販品の承認取得者という関係にシフトしていく時期が来ることも、そう遠くはないと考える。

本TFが検討した申し合わせの改定事項は、このような考えも踏まえ、現行の申し合わせを運用する上でよりよいものにすべく必要な改定を行い、特にその枠組みに入りきらない対照薬の調達も想定している。すなわち、申し合わせに基づく対照薬調達を行い、その結果、先発会社等からの提供が困難な場合は市販品等による調達もあり得ると考えている。この場合、比較試験の治験依頼者は、上述のとおり、対照薬の品質と識別不能性の確保に対する手段を講じることになる。これには、欧米での状況を参考に、企業側のみならず、規制当局としても対照薬の品質のあり方について取り組んでいく必要があると考える。

最後に、今回のアンケート結果に基づく申し合わせ改定の国内臨床開発促進への寄与と期待を結びの言葉とする。

以上

別添:

別添1. アンケート結果

依頼事例(実薬対照検証試験)

提供事例(実薬対照検証試験)

共通事項

別添2. 申し合わせ改訂文(現行との比較)

別添2-1 申し合わせ本文

別添2-2 覚書例示

別添3. 対照薬提供・譲受に係る

安全性情報の覚書の例示案

別添4. 欧米の対照薬の実情調査

参考:調査時の質問票

別添1. アンケート結果

依頼事例(実薬対照検証試験)

別添1. アンケート結果

提供事例(実薬対照検証試験)

別添1. アンケート結果

共通事項

別添2. 申し合わせ改訂文(現行との比較)

別添2-1 申し合わせ本文

別添2-2 覚書例示

別添3. 対照薬提供・譲受に係る安全性情報の覚書の例示案

別添4. 欧米の対照薬の実情調査

別添4.

参考:調査時の質問票

臨床評価部会
(2004 年度)

タスクフォース 8 対照薬の提供及び譲受の取扱いに関する検討

資料作成者

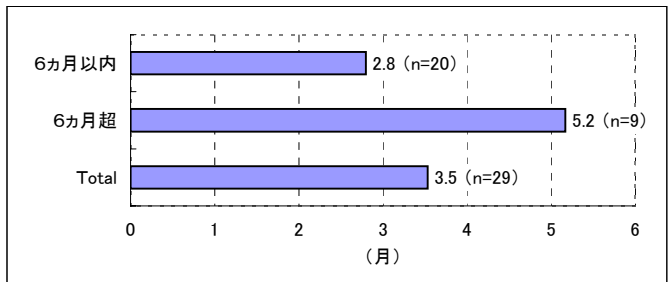
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	大島 裕之	(リーダー)
旭化成ファーマ株式会社	通筋 雄治	
アベンティス ファーマ株式会社	棚橋 弘明	
キッセイ薬品工業株式会社	金井 伸夫	
興和株式会社	山本 勝広	
塩野義製薬株式会社	吉田 誠	(サブリーダー)
田辺製薬株式会社	竹村 由美子	
帝國製薬株式会社	西山 賢一	
富山化学工業株式会社	坂東 裕志	
ファイザー株式会社	豊島 康治	
持田製薬株式会社	村上 信也	

監修

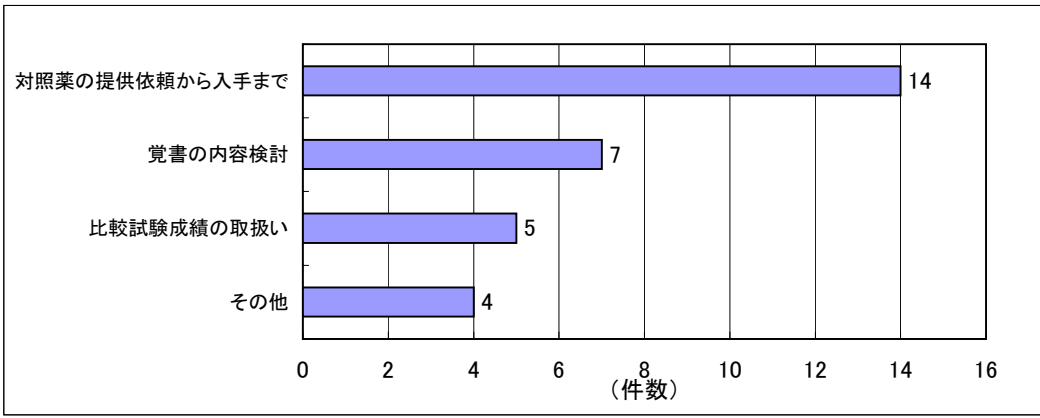
部 会 長	長田 徹人	ファイザー株式会社
監 事	稲毛 富士郎	第一製薬株式会社
担当		
副部会長	合田 雅子	塩野義製薬株式会社 (2004 年度)
推進委員	大島 裕之	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 中島委員長ならびに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。

No.	質問項目	アンケート結果																												
1	<p>対照薬の入手にあたり、「対照薬の提供及び譲受に関する申し合わせ」（以下、申し合わせと略）に基づいて提供依頼を行いましたか。</p> <p>1. はい 2. いいえ _____ →</p> <p style="margin-left: 40px;">「いいえ」の場合 (Q19へ)</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width:5%;">1</td> <td style="width:15%;">49</td> <td style="width:15%;">20</td> <td style="width:15%;">9</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table>	1	49	20	9	2	0	0	0																				
1	49	20	9																											
2	0	0	0																											
2	<p>() 年 月 ころ 【備考】 yyyy/mm形式で入力 _____ →</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width:15%;">2001年3月以前</td> <td style="width:15%;">17</td> </tr> <tr> <td>2001年4月以降</td> <td>32</td> </tr> </table>	2001年3月以前	17	2001年4月以降	32																								
2001年3月以前	17																													
2001年4月以降	32																													
3	<p>ご回答いただく事例は、以下のどの試験ですか。</p> <p>1. 実薬対照検証試験 2. Phase I試験 3. 臨床薬理試験 4. 探索的試験 5. 市販後臨床試験 6. その他：（6. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい）</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>6か月以内</th> <th>6か月超</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>49</td> <td>20</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Total	6か月以内	6か月超	1	49	20	9	2	0	0	0	3	0	0	0	4	0	0	0	5	0	0	0	6	0	0	0
	Total	6か月以内	6か月超																											
1	49	20	9																											
2	0	0	0																											
3	0	0	0																											
4	0	0	0																											
5	0	0	0																											
6	0	0	0																											
																														
4	<p>依頼した相手会社（提供会社）は内資ですか、それとも外資ですか。</p> <p>1. 内資 2. 外資 _____ →</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>6か月以内</th> <th>6か月超</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>28</td> <td>13</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>21</td> <td>7</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Total	6か月以内	6か月超	1	28	13	6	2	21	7	3																
	Total	6か月以内	6か月超																											
1	28	13	6																											
2	21	7	3																											
5	<p>対照薬は入手できましたか。</p> <p>1. はい 2. いいえ _____ →</p> <p style="margin-left: 40px;">「いいえ」の場合 (Q20へ)</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width:5%;">1</td> <td style="width:15%;">41</td> <td style="width:15%;">20</td> <td style="width:15%;">9</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </table>	1	41	20	9	2	8	0	0																				
1	41	20	9																											
2	8	0	0																											
																														
6	<p>対照薬の提供依頼（申し合わせ「4. (1)」の文書による依頼を行った時点）から対照薬受領までにトータルでどれくらいの期間がかかりましたか。</p> <p>() カ月 _____ →</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>6か月以内</th> <th>6か月超</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均</td> <td>5.9</td> <td>4.9</td> <td>8.1</td> </tr> <tr> <td>n=</td> <td>29</td> <td>20</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table>		Total	6か月以内	6か月超	平均	5.9	4.9	8.1	n=	29	20	9																
	Total	6か月以内	6か月超																											
平均	5.9	4.9	8.1																											
n=	29	20	9																											
																														

No.	質問項目	アンケート結果																				
7	<p>上記質問6のうち、文書依頼から提供可否についての提供会社からの文書回答を得るまでにかかった期間はどれくらいですか。 () カ月</p> 	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>6ヶ月以内</th> <th>6ヶ月超</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>平均</td> <td>3.5</td> <td>2.8</td> <td>5.2</td> </tr> <tr> <td>n=</td> <td>29</td> <td>20</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table>		Total	6ヶ月以内	6ヶ月超	平均	3.5	2.8	5.2	n=	29	20	9								
	Total	6ヶ月以内	6ヶ月超																			
平均	3.5	2.8	5.2																			
n=	29	20	9																			
8	<p>依頼時の提供資料で申し合わせ「4. (1)」で規定した以外の資料(申し合わせ規定資料の英訳版は含まない)を提供会社から求められましたか。</p> <p>申し合わせ「4. (1)」に規定の提供資料：治験薬概要書、試験計画書(案)、同意説明文書(案)、症例報告書(案)、対照薬の必要量及び算定根拠資料</p> <p>1. はい 2. いいえ →「はい」の場合、資料名を記載してください。 追加要求の資料名：</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>【6ヶ月以内】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・症例取扱い規準 ・当該比較試験に先行する治験の結果に関する資料、対照薬として選定した理由、対照薬の用法・用量設定の根拠 ・治験相談議事録の写し <p>【6ヶ月超】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験実施医療機関のリスト、統計解析計画書、症例取扱い基準 ・対照薬として選定した理由 </div>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>6ヶ月以内</th> <th>6ヶ月超</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>22</td> <td>14</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>		Total	6ヶ月以内	6ヶ月超	1	8	6	2	2	22	14	7								
	Total	6ヶ月以内	6ヶ月超																			
1	8	6	2																			
2	22	14	7																			
9	<p>6. 比較試験成績の取扱い (5) 試験成績の利用 比較試験成績の一部を使用するときの問題点の有無</p>																					
9-1	<p>比較試験成績の一部を、添付文書、製品情報概要、インタビューフォームまたは医療用医薬品専門誌の広告のいずれかに利用していますか。</p> <p>1. はい 2. いいえ 「はい」の場合(Q9-2へ) 「いいえ」の場合(Q9-3へ)</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table>	1	13	2	15																
1	13																					
2	15																					
9-2	<p>*いずれかの資料に、比較試験成績の一部を利用(記載)している場合 以下のどの資料に利用していますか。該当する資料を選択し、資料ごとに対応状況をご回答下さい。 (資料1～4のうち該当する場合は右の回答欄で「○」を選択し、次に対応状況を選択して下さい)</p> <p>1. 添付文書</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>「○」</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>1. 提供会社へ事前に申し出た</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>2. 提供会社へ事後に申し出た</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>3. 提供会社へは申し出なかった</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>【6ヶ月以内】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対照薬の成績は使用していないため ・現在まだ開発中の品目なので、作成されていない。 ・まだ治験実施中で、結果が出ていない。 <p>・申し合わせによる依頼を拒否され、市販品を購入したため。</p> <p>・対照薬の成績を掲載していない</p> </div> <p>2. 製品情報概要</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>「○」</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>1. 提供会社へ事前に申し出た</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>2. 提供会社へ事後に申し出た</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>3. 提供会社へは申し出なかった</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 5px;"> <p>【6ヶ月以内】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・交渉中 ・現在まだ開発中の品目なので、作成されていない。 ・まだ治験実施中で、結果が出ていない。 <p>・対照薬の成績を掲載していない</p> </div>	「○」	10	1. 提供会社へ事前に申し出た	2	2. 提供会社へ事後に申し出た	0	3. 提供会社へは申し出なかった	5	4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)	3	「○」	6	1. 提供会社へ事前に申し出た	2	2. 提供会社へ事後に申し出た	0	3. 提供会社へは申し出なかった	1	4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)	4	
「○」	10																					
1. 提供会社へ事前に申し出た	2																					
2. 提供会社へ事後に申し出た	0																					
3. 提供会社へは申し出なかった	5																					
4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)	3																					
「○」	6																					
1. 提供会社へ事前に申し出た	2																					
2. 提供会社へ事後に申し出た	0																					
3. 提供会社へは申し出なかった	1																					
4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)	4																					

No.	質問項目	アンケート結果															
3. インタビューフォーム 1. 提供会社へ事前に申し出た 2. 提供会社へ事後に申し出た 3. 提供会社へは申し出なかった 4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) 【6ヵ月以内】 ・交渉中 ・現在まだ開発中の品目なので、作成されていない。 ・まだ治験実施中で、結果が出ていない。 ・対照薬の成績を掲載していない	「○」 4 1 0 2 0 3 1 4 4																
4. 医療用医薬品専門誌の広告 1. 提供会社へ事前に申し出た 2. 提供会社へ事後に申し出た 3. 提供会社へは申し出なかった 4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) 【6ヵ月以内】 ・現在まだ開発中の品目なので、作成されていない。 ・まだ治験実施中で、結果が出ていない。 ・対照薬の成績を掲載していない	「○」 3 1 0 2 0 3 1 4 3																
* 該当資料に、比較試験成績の一部を利用(記載)していない場合 9-3 提供会社に対して、利用したい旨を申し出ましたか。 1. はい 2. いいえ 「はい」の場合(Q9-4へ) 「いいえ」の場合(Q10へ)	1 1 2 12																
9-4 提供会社へ申し出た該当資料を選択し、資料ごとに記載を断われた理由をご回答下さい。 (資料1~4のうち該当する場合は右の回答欄で「○」を選択し、次にその理由を記載して下さい) 1. 添付文書 →理由：(理由を↓の黄色枠内に記載して下さい) ・試験実施中のため現時点では回答いたしかねます。(未選択)	「○」 0																
2. 製品情報概要 →理由：(理由を↓の黄色枠内に記載して下さい) ・比較試験成績の結果(主に図表)を製品情報概要に記載することを申し入れましたが、結果のみを記載するのではなく、目的、方法などすべてを記載するよう要望があり断念しました。(覚書にもその旨の記載があったようです)	「○」 1																
3. インタビューフォーム →理由：(理由を↓の黄色枠内に記載して下さい) ・試験実施中のため現時点では回答いたしかねます。(未選択)	「○」 0																
4. 医療用医薬品専門誌の広告 →理由：(理由を↓の黄色枠内に記載して下さい) ・試験実施中のため現時点では回答いたしかねます。(未選択)	「○」 0																
10 対照薬の入手にあたり、苦慮された事項はありますか。 1. なし →当該事例に関する回答は以上で終了です。どうもありがとうございました。 2. あり →次のQ11で、苦慮された事項を選択して下さい。	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>6ヵ月以内</th> <th>6ヵ月超</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>23</td> <td>14</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>19</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>		Total	6ヵ月以内	6ヵ月超	1	23	14	1	2	19	6	8				
	Total	6ヵ月以内	6ヵ月超														
1	23	14	1														
2	19	6	8														

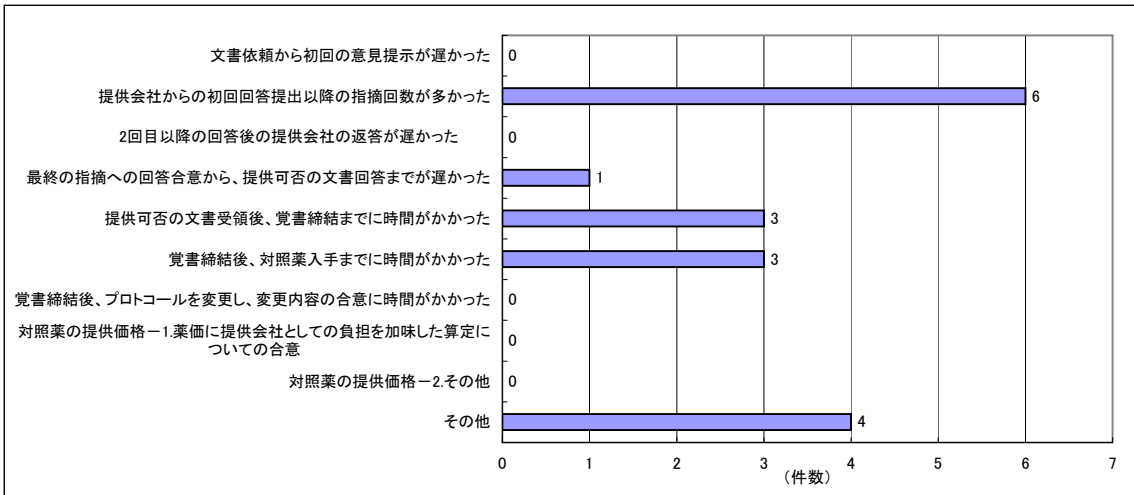
No.	質問項目	アンケート結果																																
11	<p>対照薬の入手にあたり、苦慮された事項は以下のどれですか（複数回答可）。「その他」を選択された場合は、具体的な内容をご回答下さい。</p> <p>（1～4のうち該当する事項について右の回答欄で「○」を選択して下さい）</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>6ヵ月以内</th> <th>6ヵ月超</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 「○」</td> <td>14</td> <td>5</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>2 「○」</td> <td>7</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>3 「○」</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>4 「○」</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Total	6ヵ月以内	6ヵ月超	1 「○」	14	5	7	2 「○」	7	3	3	3 「○」	5	1	2	4 「○」	4	0	3												
	Total	6ヵ月以内	6ヵ月超																															
1 「○」	14	5	7																															
2 「○」	7	3	3																															
3 「○」	5	1	2																															
4 「○」	4	0	3																															
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 対照薬の提供依頼から入手まで（選択された場合、Q12も回答して下さい） 2. 覚書の内容検討（選択された場合、Q13も回答して下さい） 3. 比較試験成績の取扱い（選択された場合、Q14も回答して下さい） 4. その他：（4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい） 	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>【6ヵ月超】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・白箱での提供の可能性について ・先方の製造部門の都合で入手が遅くなった ・点眼剤であったため、識別不能性の観点からLP2開始前にP3比較試験で用いる空容器の提供を相手会社に求めたが、LP2実施前であったため、相手会社から理解を得るのにかなり時間を要した。 <p>・治験実施計画書案の段階で提供の依頼書を受け付けてもらえてない。機構の個別相談後の計画書で依頼してほしいと要望された。提供依頼書の4ヵ月前のことであり、このことも考慮すれば、実質11ヵ月掛かっている [7ヵ月⇒2000.4の事例のため、Q6は未集計]</p> </div>																																
	 <table border="1"> <caption>対照薬の提供依頼から入手までの苦慮事項の件数</caption> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照薬の提供依頼から入手まで</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>覚書の内容検討</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>比較試験成績の取扱い</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	項目	件数	対照薬の提供依頼から入手まで	14	覚書の内容検討	7	比較試験成績の取扱い	5	その他	4	<p>*Q11で「1. 対照薬の提供依頼から入手まで」を選択された場合、Q12も回答して下さい。</p> <p>「4. 提供依頼・譲受の手順」</p>																						
項目	件数																																	
対照薬の提供依頼から入手まで	14																																	
覚書の内容検討	7																																	
比較試験成績の取扱い	5																																	
その他	4																																	
12	<p>対照薬入手までの手順で苦慮された事項を以下から選択して下さい（複数回答可）。実際に要した時間は、必要に応じてご記入下さい。</p> <p>（1～9のうち該当する事項について右の回答欄で「○」を選択して下さい）</p>																																	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 文書依頼から提供会社の初回の意見提示が遅かった → 1 → () ヵ月：（文書依頼から初回の意見提示までの月数を黄色枠内に入力して下さい） → 2. 提供会社からの初回の意見への回答提出以降の指摘回数が多かった → 2 → () 回：（初回の意見に対する回答提出以降の指摘回数を黄色枠内に入力して下さい） → 3. 提供会社からの2回目以降の指摘への回答に対して、提供会社からの返答が遅かった → 3 → () 週間：（返答が最も遅かった回答から返答までの週数を黄色枠内に入力して下さい） → 4. 提供会社からの最終の指摘への回答合意から、提供可否の文書回答までが遅かった → 4 → () ヵ月：（最終の回答合意から文書合意までの月数を黄色枠内に入力して下さい） → 5. 提供可否の文書受領後、覚書締結までに時間がかかった → 5 → () ヵ月：（文書合意から覚書締結までの月数を黄色枠内に入力して下さい） → 6. 覚書締結後、対照薬入手までに時間がかかった → 6 → () ヵ月：（覚書締結から対照薬入手までの月数を黄色枠内に入力して下さい） → 7. 覚書締結後、プロトコルを変更し、変更内容の合意に時間がかかった → 7 8. 対照薬の提供価格について → 8 1. 薬価に提供会社としての負担を加味した算定についての合意 2. その他：（2. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい） 	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>「○」</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>平均</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>「○」</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>平均</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>「○」</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>平均</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>「○」</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>平均</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>「○」</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>平均</td> <td>1.7</td> </tr> <tr> <td>「○」</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>平均</td> <td>3.3</td> </tr> <tr> <td>「○」</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>「○」</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	「○」	0	平均	-	「○」	6	平均	3.3	「○」	0	平均	-	「○」	1	平均	3	「○」	3	平均	1.7	「○」	3	平均	3.3	「○」	0	「○」	0	1	0	2	0
「○」	0																																	
平均	-																																	
「○」	6																																	
平均	3.3																																	
「○」	0																																	
平均	-																																	
「○」	1																																	
平均	3																																	
「○」	3																																	
平均	1.7																																	
「○」	3																																	
平均	3.3																																	
「○」	0																																	
「○」	0																																	
1	0																																	
2	0																																	
なし																																		

No.	質問項目	アンケート結果
-----	------	---------

9. その他：(9. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)

9 「○」 4

【6ヵ月以内】
 ・対照薬供給の内諾を得るのに時間がかかった。
 【6ヵ月超】
 ・日本法人とは指摘回答の最終合意に至った後、外国本社への許可を得るまで時間を要し、国内では提供可能の判断であったものが、突然文書で提供拒否の通知がなされた(その後の交渉で提供いただいた)
 ・提供依頼の時期がLP2開始以前であったため、当初は提供を拒否され、長期間交渉の席についてもらえなかったが、相手会社上層部との強力な人脈が見つかり、事態は急転、トントン拍子で話が進んだ。



*Q11で「2. 覚書の内容検討」を選択された場合、Q13も回答して下さい。
 覚書の内容を合意する上で、苦慮された事項を以下から選択して下さい(複数回答可)。
 (1~14のうち該当する事項について右の回答欄で「○」を選択して下さい)

- 13
1. 当該比較試験で発現した有害事象の依頼会社から提供会社への伝達内容・伝達手順・伝達期限について：覚書9.
 2. 対照薬と同一成分の医薬品に係る安全性上の措置(緊急安全性情報、回収等)の提供会社から依頼会社への伝達内容・伝達手順・伝達期限について：覚書10.
 3. 対照薬の提供時期・提供数量：覚書1.
 4. 対照薬の提供価格：覚書4.
 5. 試験終了後の比較試験成績の概略の具体的な資料(種類・内容)：覚書8.
 6. 試験終了後の比較試験成績の概略の提出時期：覚書8.
 7. 承認申請に先立つ比較試験成績の詳細の具体的な資料(種類・内容)：覚書8.
 8. 承認申請に先立つ比較試験成績の詳細の提出時期：覚書8.
 9. 依頼会社が比較試験成績を公表することについて：覚書11.
 10. 新薬承認情報集に公開する資料概要のマスクング対応：覚書12.
 11. 比較試験成績の利用：覚書13.
 12. 比較試験成績により知り得た未公表の情報、関連資料の第三者への開示・漏洩規制：覚書14.
 13. 比較試験実施に伴う健康被害対応：覚書15.
 14. その他：(14. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)

1	「○」	1
2	「○」	0
3	「○」	1
4	「○」	1
5	「○」	2
6	「○」	1
7	「○」	4
8	「○」	3
9	「○」	1
10	「○」	1
11	「○」	1
12	「○」	0
13	「○」	0
14	「○」	2

【6ヵ月以内】
 ・今回の対照薬提供会社から当方へ今後新たな対照薬提供の依頼があった場合には、今回と同様の条件で当方から先方へ対照薬を提供することを、今回の覚書に記載するよう求められた。
 【6ヵ月超】
 ・総括報告書のレビューを行いたいと要求された

*Q11で「3. 比較試験成績の取扱い」を選択された場合、Q14も回答して下さい。

「6. 比較試験成績の取扱い」

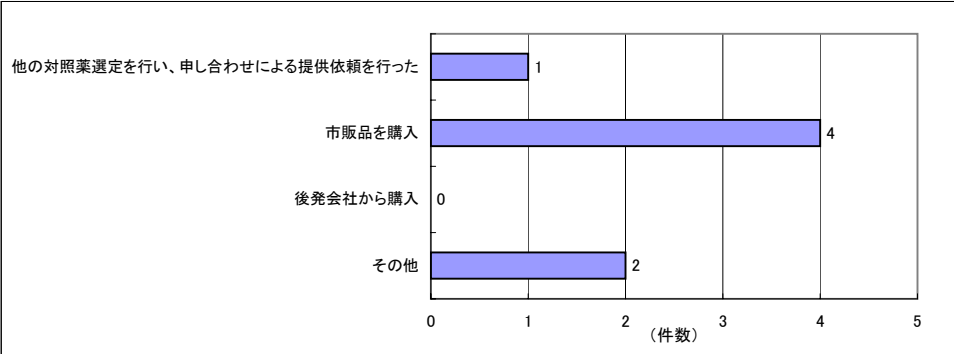
14 比較試験成績の取扱いで苦慮された事項を以下から選択し(複数回答可)、該当する質問15~18にも併せてご回答下さい。

- (1~5のうち該当する事項について右の回答欄で「○」を選択して下さい)
1. (キープ後)比較試験成績の概略の提出時期 →Q15へ
 2. (キープ後)比較試験成績の概略の提供会社への提出資料内容 →Q16へ
 3. (承認申請前)比較試験成績の詳細の提出資料内容 →Q17へ
 4. (承認申請前)比較試験成績の詳細についての提供会社との合意手順 →Q18へ
 5. その他(苦慮した事項の主な内容)：(5. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)

1	「○」	4
2	「○」	3
3	「○」	1
4	「○」	3
5	「○」	3

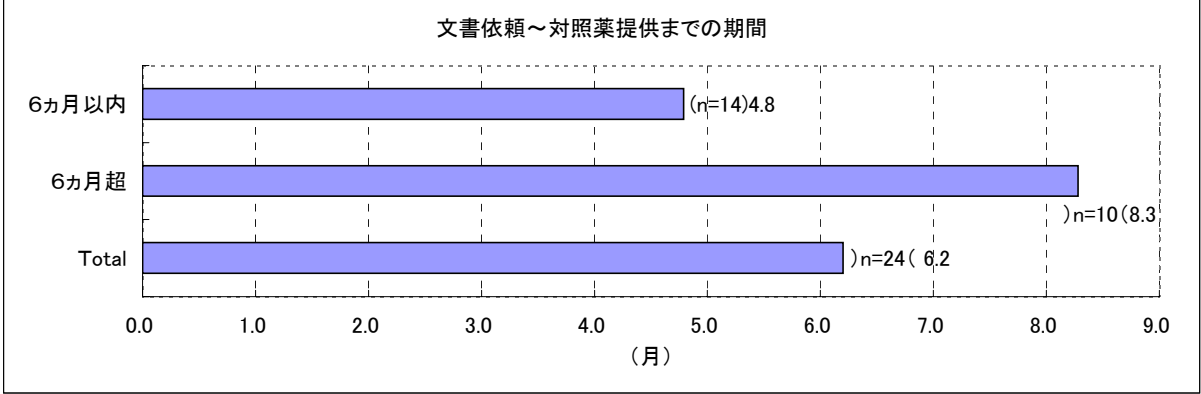
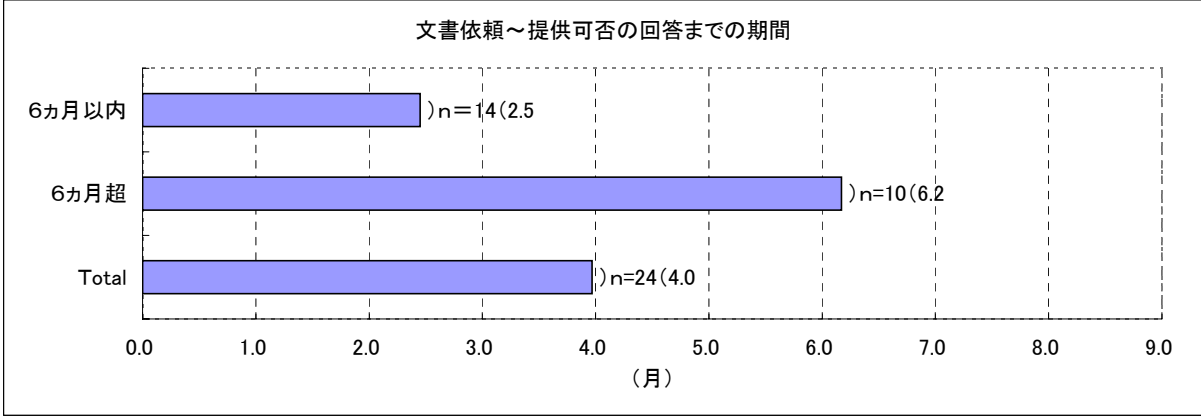
No.	質問項目	アンケート結果															
15	<p>【6ヵ月超】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現在実施中のため、提出時期など回答できません。未回答とさせていただきます。 ・追加解析データのCSRでの記載につき両社での折り合いがつかず、時間的問題から折れざるを得なかった。(追加解析は必要に応じて実施することも事前に記載されていたが、CSRの構成の組替えを対照薬提供会社に提示後に実施) ・総括報告書のレビューを行いたいと要求された <p>*Q14で「1. (キープ後)比較試験成績の概略の提出時期」を選択された場合、Q15も回答して下さい。</p> <p>6. (1) 比較試験成績の概略 提供会社への提出時期はキーコード開封から、何週間後ですか。</p> <p>参考(申し合わせでの規定)： 提供会社にはキーコード開封後2週間以内に比較試験成績の概略を提出する。</p> <p>() 週間後</p>	<table border="1"> <tr> <td>平均</td> <td>2</td> </tr> </table>	平均	2													
	平均	2															
16	<p>Q15へのコメントがあれば以下に記載して下さい。 コメント：(↓の黄色枠内にコメントを記載して下さい)</p> <p>【6ヵ月超】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実際の契約書では「遅滞なく提出する」となっている ・「遅滞なく」という表現を用いた。 <p>*Q14で「2. (キープ後)比較試験成績の概略の提供会社への提出資料内容」を選択された場合、Q16も回答して下さい。</p> <p>6. 考慮された資料は、下記のどの資料ですか。</p> <p>1. キーコード開封時の集計結果(申し合わせ例示資料)</p> <p>2. 対照薬の有害事象情報(申し合わせ例示資料)</p> <p>3. その他(資料名を記載)：(↓の黄色枠内に資料名を記載して下さい)</p> <p>【6ヵ月超】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総括報告書のレビューを行いたいと要求された <p>Q16へのコメントがあれば以下に記載して下さい。 コメント：(↓の黄色枠内にコメントを記載して下さい)</p> <p>【6ヵ月超】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・総括報告書は機密情報やノウハウを多く含んでおり、他社に開示を要求すべきではない 	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>2</td> </tr> </table>	1	0	2	1	3	2									
1	0																
2	1																
3	2																
17	<p>*Q14で「3. (承認申請前)比較試験成績の詳細の提出資料内容」を選択された場合、Q17も回答して下さい。</p> <p>6. (2) 比較試験成績の詳細 考慮された資料は、下記のどの資料ですか。(複数選択可) (1~5のうち該当する資料について右の回答欄で「○」を選択して下さい)</p> <p>1. 主要な解析結果 (申し合わせ例示資料)</p> <p>2. 症例の取扱い基準 (申し合わせ例示資料)</p> <p>3. 症例一覧表 (申し合わせ例示資料)</p> <p>4. 有害事象(副作用)一覧表(申し合わせ例示資料)</p> <p>5. その他(資料名を記載)：(↓の黄色枠内に資料名を記載して下さい)</p> <p>なし</p>	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>「○」</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>「○」</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>「○」</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>「○」</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>「○」</td> <td>0</td> </tr> </table>	1	「○」	0	2	「○」	0	3	「○」	0	4	「○」	0	5	「○」	0
	1	「○」	0														
2	「○」	0															
3	「○」	0															
4	「○」	0															
5	「○」	0															
18	<p>*Q14で「4. (承認申請前)比較試験成績の詳細についての提供会社との合意手順」を選択された場合、Q18も回答して下さい。</p> <p>申請スケジュールへの影響と、考慮された事項について以下の質問にご回答下さい。</p> <p>18-1 比較試験成績の詳細について、提供会社との協議が難航した結果、予定していた申請スケジュールを遅らせる必要がありましたか。</p> <p>1. はい 2. いいえ</p>	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </table>	1	0	2	0											
1	0																
2	0																
18-2	<p>最も考慮された事項は何ですか。以下から1つ選択して下さい。</p> <p>1. 提供会社からの返答が遅い → 回答提出から()週間：(回答提出から返答までの週数を黄色枠内に入力して下さい)</p> <p>2. 提供会社からの意見・質問の回数が多い → ()回：(提供会社からの意見・質問の回数を黄色枠内に入力して下さい)</p> <p>3. 提供会社からの意見・質問の内容が回答困難であった</p> <p>4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)</p> <p>14-5参照 [6ヵ月超]</p> <p>Q18へのコメントがあれば以下に記載して下さい。 コメント：(↓の黄色枠内にコメントを記載して下さい)</p> <p>・データの解釈・位置づけの違いから生じる質問であったため回答が困難だった</p>	<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1の平均</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2の平均</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0</td> </tr> </table>	1	0	1の平均	-	2	1	2の平均	3	3	1	4	0			
1	0																
1の平均	-																
2	1																
2の平均	3																
3	1																
4	0																

No.	質問項目	アンケート結果																		
	「申し合わせに基づかずに対照薬を入手した」または「提供依頼を断られた」事例について、以下のQ19～Q21の該当する質問にご回答下さい。																			
19	Q1で「申し合わせに基づかずに対照薬を入手した」と回答された場合、以下の質問にご回答下さい。																			
19-1	いつの事例ですか。 ()年 ()月 ころ 【備考】yyyy/mm形式で入力																			
19-2	どのように対照薬を入手しましたか。 「市販品を購入」または「後発会社から購入」を選択された場合は、Q21にもご回答下さい。 1. 市販品を購入 2. 後発会社から購入 3. その他 (3. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> </table>	1	0	2	0	3	0												
1	0																			
2	0																			
3	0																			
	なし																			
19-3	申し合わせに基づかなかった主な理由は何ですか（複数選択可）。 (1～5のうち該当する事項について右の回答欄で「○」を選択して下さい) 1. 申し合わせの「比較試験」の定義に該当しないと考えた →当該試験の種類： 1. 相互作用試験 2. Phase I 3. 臨床薬理試験 4. 市販後臨床試験 5. その他： (5. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td>1</td><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>4</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>5</td><td>0</td></tr> </table>	1	「○」	0	1	1	0	2	2	0	3	3	0	4	4	0	5	5	0
1	「○」	0																		
1	1	0																		
2	2	0																		
3	3	0																		
4	4	0																		
5	5	0																		
	なし																			
	2. 開発計画が遅れるため 3. 対照薬としての入手が困難と想定された(相手会社の主力製品等) 4. プラセボ製剤を要さないため 5. その他： (5. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td>2</td><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>「○」</td><td>0</td></tr> </table>	2	「○」	0	3	「○」	0	4	「○」	0	5	「○」	0						
2	「○」	0																		
3	「○」	0																		
4	「○」	0																		
5	「○」	0																		
	なし																			
	*Q5で「いいえ」と回答された場合																			
20	提供依頼を断られた場合、以下の質問にご回答下さい。																			
20-1	文書依頼から提供拒否の文書回答までの期間はどれくらいでしたか。 ()ヵ月	平均 5.7																		
20-2	断られた主な理由は何ですか。 1. 製造計画と提供希望時期の調整が不可能 2. 試験計画書(案)等に対する意見・質問の合意ができなかった 3. 治験薬概要書に関する意見・質問の合意ができなかった 4. 対照薬の選定理由について合意できなかった 5. その他： (5. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>4</td></tr> <tr><td>5</td><td>1</td></tr> </table>	1	1	2	1	3	0	4	4	5	1								
1	1																			
2	1																			
3	0																			
4	4																			
5	1																			
	<ul style="list-style-type: none"> ・依頼者側から断った。(1) ・対照薬提供を拒否されたわけではないが、いろんな資料を要求されたり、プロトコルの内容に質問意見が何度も出され、なかなか回答が得られなかったため、こちらがしびれを切らして協定による入手をあきらめた(5) ・提供会社の日本法人とは合意の方向で進んでいたが、提供会社本国の承認取得の段になってから対応が遅くなり、結果としてプロトコル内容について合意できないとの回答を得た。(2) 																			
	<table border="1" style="margin-top: 10px; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td>製造計画と提供希望時期の調整が不可能</td><td>1</td></tr> <tr><td>試験計画書(案)等に対する意見・質問の合意ができなかった</td><td>1</td></tr> <tr><td>治験薬概要書に関する意見・質問の合意ができなかった</td><td>0</td></tr> <tr><td>対照薬の選定理由について合意できなかった</td><td>4</td></tr> <tr><td>その他</td><td>1</td></tr> </table>	製造計画と提供希望時期の調整が不可能	1	試験計画書(案)等に対する意見・質問の合意ができなかった	1	治験薬概要書に関する意見・質問の合意ができなかった	0	対照薬の選定理由について合意できなかった	4	その他	1									
製造計画と提供希望時期の調整が不可能	1																			
試験計画書(案)等に対する意見・質問の合意ができなかった	1																			
治験薬概要書に関する意見・質問の合意ができなかった	0																			
対照薬の選定理由について合意できなかった	4																			
その他	1																			
20-3	その後、どのように対応されましたか。 「市販品を購入」または「後発会社から購入」を選択された場合は、Q21にもご回答下さい。																			
	1. 他の対照薬選定を行い、申し合わせによる提供依頼を行った →他の対照薬提供依頼について依頼事例として回答	<table border="1" style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>2</td><td>4</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>2</td></tr> </table>	1	1	2	4	3	0	4	2										
1	1																			
2	4																			
3	0																			
4	2																			
	2. 市販品を購入																			
	3. 後発会社から購入																			
	4. その他： (4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)																			

No.	質問項目	アンケート結果												
	<ul style="list-style-type: none"> ・対照薬を変更し、その後発品を製造会社より購入 ・開発を断念 													
														
<p>*019-2/020-3で「市販品を購入」または「後発会社から購入」を選択された場合</p>														
<p>21 申し合わせに基づかなかった場合、または提供依頼を断られた場合に、対照薬を市販品の購入あるいは後発会社からの購入で対応されたとき、以下の質問にご回答下さい。</p>														
<p>21-1 市販品を購入あるいは後発会社から入手することについて、治験相談等、規制当局（旧医薬品機構を含む）の確認を行いましたか。</p>														
<p>1. はい 2. いいえ</p> <p>→「はい」の場合：1. 治験相談（本相談） 2. 事前面談 3. その他</p> <p>（3. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい）</p>	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>4</td></tr> <tr><td>2</td><td>1</td></tr> </table>	1	4	2	1									
1	4													
2	1													
<p>・市販後調査基本計画書に添付した実施計画書に後発品を使用する旨を明記して提出した。</p>														
	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>2</td><td>2</td></tr> <tr><td>3</td><td>1</td></tr> </table>	1	1	2	2	3	1							
1	1													
2	2													
3	1													
<p>→「はい」の場合</p> <p>申し合わせに基づかずに対照薬を入手することに難色を示しましたか。</p>														
<p>1. 示さなかった</p> <p>2. 示した</p>	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>3</td></tr> <tr><td>2</td><td>1</td></tr> </table>	1	3	2	1									
1	3													
2	1													
<p>→「示した」は何についてですか。</p> <p>1. 対照薬の品質確保</p> <p>2. 対照薬の盲検性確保</p> <p>3. その他：（3. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい）</p>	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> </table>	1	1	2	0	3	0							
1	1													
2	0													
3	0													
<p>なし</p>														
<p>21-2 プラセボ製剤は用意しましたか。</p>														
<p>1. プラセボ製剤は不要な試験デザインのため、用意しなかった</p> <p>2. プラセボ製剤は後発品会社に製造してもらった</p> <p>3. プラセボ製剤を自社で製造</p> <p>4. プラセボ製剤を外注で製造</p> <p>5. プラセボ製剤を使用せず、対照薬/被験薬をカプセル封入した製剤を使用（経口剤）</p> <p>6. その他：（6. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい）</p>	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>4</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>1</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>0</td></tr> <tr><td>6</td><td>0</td></tr> </table>	1	4	2	0	3	1	4	0	5	0	6	0	
1	4													
2	0													
3	1													
4	0													
5	0													
6	0													
<p>なし</p>														
<p>21-3 「カプセル封入製剤を使用」の場合、市販品、被験薬との同等性をどのように確認しましたか。</p>														
<p>1. 溶出試験のみで確認</p> <p>2. 生物学的同等性試験（ヒト）のみで確認</p> <p>3. 溶出試験と生物学的同等性試験（ヒト）の両方で確認</p> <p>4. その他：（4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい）</p>	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table>	1	0	2	0	3	0	4	0					
1	0													
2	0													
3	0													
4	0													
<p>なし</p>														

No.	質問項目	アンケート結果																
<p>【参考】</p> <p>内資・外資の組み合わせによる文書依頼から対照薬の入手までの期間、及び文書依頼から提供可否の回答までの期間について（29件中）</p> <p>文書依頼から対照薬入手までの期間（平均、カッコ内は最短および最長）</p> <table border="1" data-bbox="140 353 1139 495"> <tr> <td>内資から内資（提供会社）への依頼（15件）</td> <td>： 5.8ヵ月（2.5～10.0ヵ月）</td> </tr> <tr> <td>内資から外資（提供会社）への依頼（7件）</td> <td>： 6.0ヵ月（4.0～10.0ヵ月）</td> </tr> <tr> <td>外資から内資（提供会社）への依頼（4件）</td> <td>： 5.8ヵ月（2.0～10.0ヵ月）</td> </tr> <tr> <td>外資から外資（提供会社）への依頼（3件）</td> <td>： 6.3ヵ月（5.0～8.0ヵ月）</td> </tr> </table> <p>文書依頼から提供可否の回答までの期間（平均、カッコ内は最短から最長）</p> <table border="1" data-bbox="140 566 1139 707"> <tr> <td>内資から内資（提供会社）への依頼（15件）</td> <td>： 3.3ヵ月（1.0～5.5ヵ月）</td> </tr> <tr> <td>内資から外資（提供会社）への依頼（7件）</td> <td>： 4.1ヵ月（2.0～8.0ヵ月）</td> </tr> <tr> <td>外資から内資（提供会社）への依頼（4件）</td> <td>： 4.0ヵ月（1.0～9.5ヵ月）</td> </tr> <tr> <td>外資から外資（提供会社）への依頼（3件）</td> <td>： 2.8ヵ月（2.5～3.0ヵ月）</td> </tr> </table>	内資から内資（提供会社）への依頼（15件）	： 5.8ヵ月（2.5～10.0ヵ月）	内資から外資（提供会社）への依頼（7件）	： 6.0ヵ月（4.0～10.0ヵ月）	外資から内資（提供会社）への依頼（4件）	： 5.8ヵ月（2.0～10.0ヵ月）	外資から外資（提供会社）への依頼（3件）	： 6.3ヵ月（5.0～8.0ヵ月）	内資から内資（提供会社）への依頼（15件）	： 3.3ヵ月（1.0～5.5ヵ月）	内資から外資（提供会社）への依頼（7件）	： 4.1ヵ月（2.0～8.0ヵ月）	外資から内資（提供会社）への依頼（4件）	： 4.0ヵ月（1.0～9.5ヵ月）	外資から外資（提供会社）への依頼（3件）	： 2.8ヵ月（2.5～3.0ヵ月）		
内資から内資（提供会社）への依頼（15件）	： 5.8ヵ月（2.5～10.0ヵ月）																	
内資から外資（提供会社）への依頼（7件）	： 6.0ヵ月（4.0～10.0ヵ月）																	
外資から内資（提供会社）への依頼（4件）	： 5.8ヵ月（2.0～10.0ヵ月）																	
外資から外資（提供会社）への依頼（3件）	： 6.3ヵ月（5.0～8.0ヵ月）																	
内資から内資（提供会社）への依頼（15件）	： 3.3ヵ月（1.0～5.5ヵ月）																	
内資から外資（提供会社）への依頼（7件）	： 4.1ヵ月（2.0～8.0ヵ月）																	
外資から内資（提供会社）への依頼（4件）	： 4.0ヵ月（1.0～9.5ヵ月）																	
外資から外資（提供会社）への依頼（3件）	： 2.8ヵ月（2.5～3.0ヵ月）																	

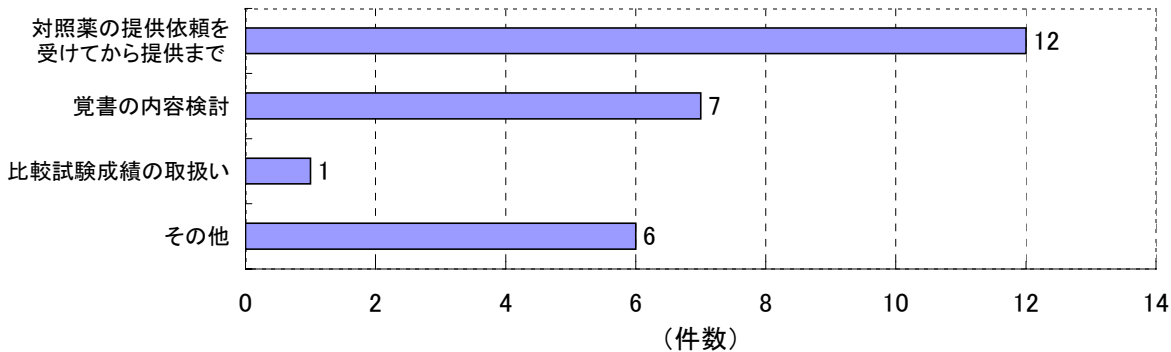
No.	質問項目	アンケート結果																												
1	依頼を受けた時期はいつごろですか。 ()年 ()月 ()日ころ 【備考】 yyyy/mm形式で入力	<table border="1"> <tr> <td>2001年3月以前</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>2001年4月以降</td> <td>30</td> </tr> </table>	2001年3月以前	10	2001年4月以降	30																								
2001年3月以前	10																													
2001年4月以降	30																													
2	ご回答いただく事例は、以下のどの試験ですか。 1. 実薬対照検証試験 2. Phase I試験 3. 臨床薬理試験 4. 探索的試験 5. 市販後臨床試験 6. その他：(6. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>6ヵ月以内</th> <th>6ヵ月超</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>40</td> <td>14</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Total	6ヵ月以内	6ヵ月超	1	40	14	10	2	0	0	0	3	0	0	0	4	0	0	0	5	0	0	0	6	0	0	0
	Total	6ヵ月以内	6ヵ月超																											
1	40	14	10																											
2	0	0	0																											
3	0	0	0																											
4	0	0	0																											
5	0	0	0																											
6	0	0	0																											
<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">文書依頼から対照薬提供までの期間(n=24)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>期間</th> <th>件数</th> <th>割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6ヵ月以内</td> <td>14</td> <td>58.3%</td> </tr> <tr> <td>6ヵ月超</td> <td>10</td> <td>41.7%</td> </tr> </tbody> </table> </div>			期間	件数	割合	6ヵ月以内	14	58.3%	6ヵ月超	10	41.7%																			
期間	件数	割合																												
6ヵ月以内	14	58.3%																												
6ヵ月超	10	41.7%																												
3	依頼してきた相手会社(依頼会社)は内資ですか、それとも外資ですか。 1. 内資 2. 外資	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>6ヵ月以内</th> <th>6ヵ月超</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>23</td> <td>10</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>17</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		Total	6ヵ月以内	6ヵ月超	1	23	10	5	2	17	4	5																
	Total	6ヵ月以内	6ヵ月超																											
1	23	10	5																											
2	17	4	5																											
4	対照薬は提供しましたか。 1. はい 2. いいえ 「いいえ」の場合(Q18へ)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>6ヵ月以内</th> <th>6ヵ月超</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>34</td> <td>14</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>※未回答：1件(交渉中)</p>		Total	6ヵ月以内	6ヵ月超	1	34	14	10	2	5	0	0																
	Total	6ヵ月以内	6ヵ月超																											
1	34	14	10																											
2	5	0	0																											
<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center;">対照薬提供の可否(n=40)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>可否</th> <th>件数</th> <th>割合</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>提供した</td> <td>34</td> <td>85.0%</td> </tr> <tr> <td>提供しなかった</td> <td>5</td> <td>12.5%</td> </tr> <tr> <td>未回答(交渉中)</td> <td>1</td> <td>2.5%</td> </tr> </tbody> </table> </div>			可否	件数	割合	提供した	34	85.0%	提供しなかった	5	12.5%	未回答(交渉中)	1	2.5%																
可否	件数	割合																												
提供した	34	85.0%																												
提供しなかった	5	12.5%																												
未回答(交渉中)	1	2.5%																												

No.	質問項目	アンケート結果			
5	対照薬の提供依頼を受けて(申し合わせ「4.(1)」の文書による依頼を受けた時点)から対照薬提供までにトータルでどれくらいの期間がかかりましたか。 () カ月	Total	6カ月以内	6カ月超	
	→	平均 n =	6.2 24	4.8 14	8.3 10
	文書依頼～対照薬提供までの期間				
					
6	上記質問5のうち、文書依頼から提供の可否を文書で回答するまでにかかった期間はどれくらいですか。 () カ月	Total	6カ月以内	6カ月超	
	→	平均 n =	4.0 24	2.5 14	6.2 10
	文書依頼～提供可否の回答までの期間				
					
7	依頼会社からの提供資料で申し合わせ「4.(1)」で規定した以外の資料(申し合わせ規定資料の英訳版は含まない)を依頼会社に要求しましたか。 申し合わせ「4.(1)」に規定の提供資料: 治験薬概要書、試験計画書(案)、同意説明文書(案)、症例報告書(案)、対照薬の必要量及び算定根拠資料 1. はい 2. いいえ	Total	6カ月以内	6カ月超	
	→	1 2 未回答	3 19 2	1 12 1	2 7 1
	→「はい」の場合、資料名を記載してください。 追加要求の資料名：(↓の黄色枠内に資料名を記載して下さい)				
	【6カ月以内】 ・対照薬として選定した理由 【6カ月超】 ・当該比較臨床試験に先行する治験の結果に関する資料(治験薬概要書に反映されていない場合)、対照薬として選定した理由、対照薬用法・用量設定の根拠 ・治験相談議事録の写し				
8	比較試験成績の一部を使用するときの問題点の有無 8-1 当該提供事例の比較試験成績の一部が、依頼会社の添付文書、製品情報概要、インタビューフォームまたは医療用医薬品専門誌の広告のいずれかに利用されていますか。	1 2 未回答	2 19 19		
	→				
	* 依頼会社の該当資料のいずれかに、比較試験成績の一部が利用(記載)されているとき 8-2 以下のどの資料に利用されていますか。該当する資料を選択し、資料ごとに対応状況をご回答下さい。 (資料1～4のうち該当する場合は右の回答欄で「○」を選択し、次に対応状況を選択して下さい)				
	1. 添付文書	1 2 3 4	2 2 0 0 0		
	1. 依頼会社から事前に申し出を受けた 2. 依頼会社から事後に申し出を受けた 3. 依頼会社からの申し出はなかった 4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)				
	なし				

No.	質問項目	アンケート結果																
2.	製品情報概要 1. 依頼会社から事前に申し出を受けた 2. 依頼会社から事後に申し出を受けた 3. 依頼会社からの申し出はなかった 4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) なし	<table border="1"> <tr><td>「○」</td><td>2</td></tr> <tr><td>1</td><td>2</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table>	「○」	2	1	2	2	0	3	0	4	0						
「○」	2																	
1	2																	
2	0																	
3	0																	
4	0																	
3.	インタビューフォーム 1. 依頼会社から事前に申し出を受けた 2. 依頼会社から事後に申し出を受けた 3. 依頼会社からの申し出はなかった 4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) なし	<table border="1"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table>	「○」	0	1	0	2	0	3	0	4	0						
「○」	0																	
1	0																	
2	0																	
3	0																	
4	0																	
4.	医療用医薬品専門誌の広告 1. 依頼会社から事前に申し出を受けた 2. 依頼会社から事後に申し出を受けた 3. 依頼会社からの申し出はなかった 4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) なし	<table border="1"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table>	「○」	0	1	0	2	0	3	0	4	0						
「○」	0																	
1	0																	
2	0																	
3	0																	
4	0																	
8-3	*依頼会社の該当資料には、比較試験成績の一部が利用(記載)されていないとき 依頼会社から利用したい旨の申し出がありましたか。 1. はい→Q8-4へ 2. いいえ(不明の場合を含む)	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>19</td></tr> <tr><td>未回答</td><td>21</td></tr> </table>	1	0	2	19	未回答	21										
1	0																	
2	19																	
未回答	21																	
8-4	依頼会社から申し出があった該当資料を選択し、資料ごとに記載を断った理由をご回答下さい。 (資料1～4のうち該当する場合は右の回答欄で「○」を選択し、次にその理由を記載して下さい)																	
	1. 添付文書 →理由：(理由を↓の黄色枠内に記載して下さい) なし	<table border="1"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> </table>	「○」	0														
「○」	0																	
	2. 製品情報概要 →理由：(理由を↓の黄色枠内に記載して下さい) なし	<table border="1"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> </table>	「○」	0														
「○」	0																	
	3. インタビューフォーム →理由：(理由を↓の黄色枠内に記載して下さい) なし	<table border="1"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> </table>	「○」	0														
「○」	0																	
	4. 医療用医薬品専門誌の広告 →理由：(理由を↓の黄色枠内に記載して下さい) なし	<table border="1"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> </table>	「○」	0														
「○」	0																	
9	対照薬の提供にあたり、苦慮された事項はありますか。 1. なし →当該事例に関する回答は以上で終了です。どうもありがとうございました。 2. あり →次のQ10で、苦慮された事項を選択して下さい。	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Total</th> <th>6カ月以内</th> <th>6カ月超</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>17</td> <td>6</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>17</td> <td>8</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>未回答</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Total	6カ月以内	6カ月超	1	17	6	1	2	17	8	9	未回答	6	0	0
	Total	6カ月以内	6カ月超															
1	17	6	1															
2	17	8	9															
未回答	6	0	0															

No.	質問項目	アンケート結果			
対照薬の提供にあたり、苦慮した事項がある場合、以下のQ10~Q17の該当する質問にご回答下さい。					
10	<p>苦慮された事項は以下のどれですか（複数回答可）。</p> <p>「その他」を選択された場合は、具体的な内容をご回答下さい。</p> <p>（1～4のうち該当する事項について右の回答欄で「○」を選択して下さい）</p> <p>1. 対照薬の提供依頼を受けてから提供まで →Q11へ</p> <p>2. 覚書の内容検討 →Q12へ</p> <p>3. 比較試験成績の取扱い →Q13へ</p> <p>4. その他：（4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい）</p> <p>【6ヵ月以内】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 依頼会社担当者が製薬協の申し合わせの内容をよく理解しておらず、対応も悪い。 ・ 無菌製剤（液剤）をバルク包装での提供を依頼された為、通常の製造工程と異なるので苦慮した。 ・ 提供側が複数の会社と共同開発をしていたため、その意見調整が非常に煩雑であった。 <p>【6ヵ月超】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 提供依頼をする案件を控え、ビジネス取引を主張する親会社の理解を得るのに苦慮した ・ 国外試験とのブリッジングを目的に対照薬として提供を依頼されたが、国内単独の試験であればより相応しい対照薬も考えられた。最後まで議論したが、後発品が市販されていることもあり、提供することとした。 ・ 国内製剤と海外製剤の都合から、外国で製造したプラセボがQCとれず結果として対応できなかった。実薬の供給のみ実施。試験はカプセルblindで実施。 	Total	6ヵ月以内	6ヵ月超	
	1 「○」	12	5	7	
	2 「○」	7	5	2	
	3 「○」	1	1	0	
	4 「○」	6	3	3	

対照薬提供における苦慮事項



*Q10で「対照薬の提供依頼を受けてから提供まで」を選択したとき
 対照薬提供までの手順で苦慮された事項を以下から選択して下さい（複数回答可）。

（1～6のうち該当する事項について右の回答欄で「○」を選択して下さい）
 1. プラセボ製剤製造のための社内対応
 →コメントがございましたら以下にご記入下さい：（↓の黄色枠内にコメントを記載して下さい）

【6ヵ月以内】
 なし
 【6ヵ月超】

- ・ 当該対照薬が海外生産品のためプラセボおよび無刻印製剤の製剤を海外に依頼しなければならず、国内生産の場合と全くプロセスが異なるので社内の調整に苦慮した。海外生産品の場合の通関。
- ・ 実薬を海外で生産し、プラセボを国内生産したため、途中、識別不能性確認のステップ入れる必要が生じ限られた期間での製造計画の調整に苦慮した。
- ・ バルクでは識別性がつくプラセボしかできていなかった。
- ・ 当該薬剤のプラセボは海外の工場で製造しなければならなかったが、日本の特殊事情（JPMAの申し合わせ遵守）を理解してもらう、すなわちタイムラインを守るため優先的に製造するのが難しかった。

2. 依頼時の受領資料に間違いや修正が多く、効率的な内容検討ができなかった
3. 提供可否の文書回答後、覚書締結までに時間がかかった
4. 覚書締結後、プロトコールの変更があり、変更内容の合意に時間がかかった
5. 対照薬の提供価格について
 - a. 薬価に提供会社としての負担を加味した算定についての合意
 - b. その他：（b. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい）

なし

6. その他：（6. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい）

【6ヵ月以内】

- ・ 依頼会社の要望（期限、規格外製造、品質検査）に添う為に多大な労力が発生した。

【6ヵ月超】

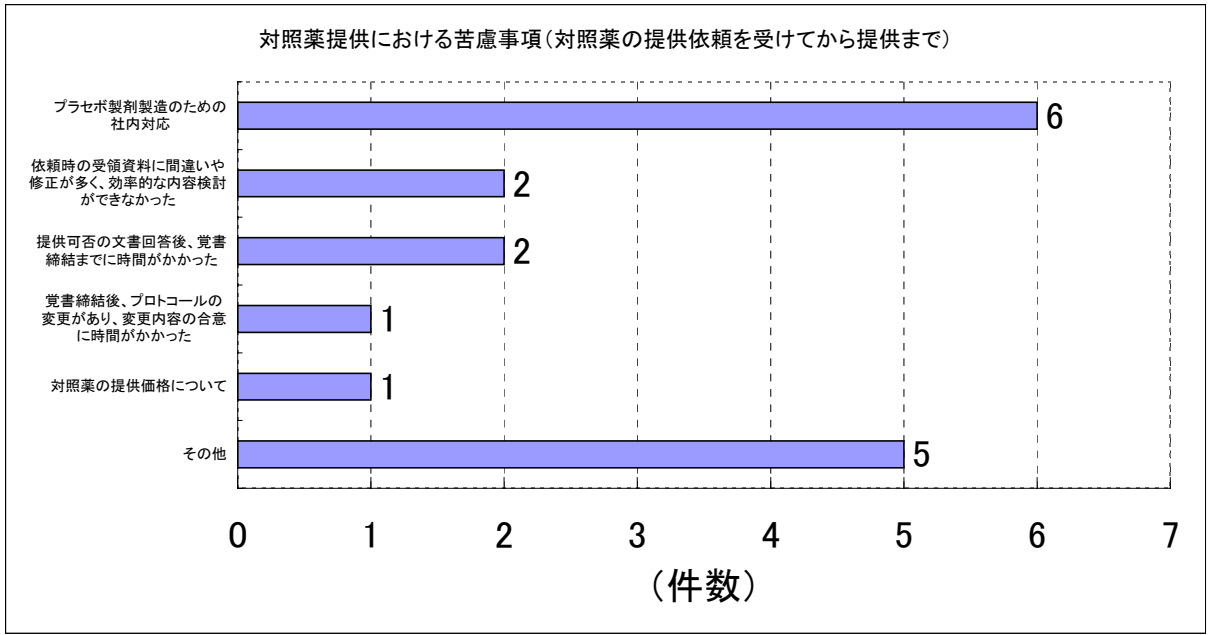
- ・ 試験計画について折り合いが合わず、合意までに時間がかかった。
- ・ 計画書の内容検討中に依頼会社が機構相談を行ったため、内容検討を一時中断し、また合意までに時間がかかった。
- ・ 実施試験プロトコールが交渉過程で増える。よって、必要錠数が確定しない。
- ・ 依頼を受けた薬剤が海外からの導入品であったため、試験計画内容並びに覚書内容まで決定した後でないと、提供可否の文書回答ができなかった。

1	1	6
---	---	---

2	2	2
3	3	2
4	4	1
5	5-a	1
	5-b	0

6	6	5
---	---	---

No.	質問項目	アンケート結果
-----	------	---------



*Q10で「覚書の内容検討」を選択したとき

覚書の内容を合意する上で、苦慮された事項を以下から選択して下さい(複数回答可)。

(1~14のうち該当する事項について右の回答欄で「○」を選択して下さい)

1. 当該比較試験で発現した有害事象の依頼会社から提供会社への伝達内容・伝達手順・伝達期限について：覚書9.

2. 対照薬と同一成分の医薬品に係る安全性上の措置(緊急安全性情報、回収等)の提供会社から依頼会社への伝達内容・伝達手順・伝達期限について：覚書10.

3. 対照薬の提供時期・提供数量：覚書1.

4. 対照薬の提供価格：覚書4.

5. 試験終了後の比較試験成績の概略の具体的な資料(種類・内容)：覚書8.

6. 試験終了後の比較試験成績の概略の提出時期：覚書8.

7. 承認申請に先立つ比較試験成績の詳細の具体的な資料(種類・内容)：覚書8.

8. 承認申請に先立つ比較試験成績の詳細の提出時期：覚書8.

9. 依頼会社が比較試験成績を公表することについて：覚書11.

10. 新薬承認情報集に公開する資料概要のマスキング対応：覚書12.

11. 比較試験成績の利用：覚書13.

12. 比較試験成績により知り得た未公表の情報、関連資料の第三者への開示・漏洩規制：覚書

13. 比較試験実施に伴う健康被害対応：覚書15.

14. その他：(14. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)

【6ヵ月以内】

・解析計画書(案)および最終版の提出時期。

【6ヵ月超】

・試験薬GMP遵守に関連する覚書の別添締結をもとめられ、社内調整に時間がかかった。

*Q10で「比較試験成績の取扱い」を選択したとき

「6. 比較試験成績の取扱い」

比較試験成績の取扱いで苦慮された事項を以下から選択し(複数回答可)、該当する質問14~17にも併せてご回答下さい。

(1~5のうち該当する事項について右の回答欄で「○」を選択して下さい)

1. (キープ後)比較試験成績の概略の受領時期 →Q14へ

2. (キープ後)比較試験成績の概略として受領する資料内容 →Q15へ

3. (承認申請前)比較試験成績の詳細として受領する資料内容 →Q16へ

4. (承認申請前)比較試験成績の詳細についての依頼会社との合意手順 →Q17へ

5. その他(苦慮した事項の主な内容)：

(5. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)

なし

*Q13で「(キープ後)比較試験成績の概略の受領時期」を選択したとき

6. (1) 比較試験成績の概略

キープ後の依頼会社からの受領時期について、どのような点に苦慮されましたか。

参考(申し合わせでの規定)：

依頼会社はキーコード開封後2週間以内に比較試験成績の概略を提供会社に提出する。

1. 速やかに受領できなかった

→()週間後

2. その他：(2. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい)

なし

Q14へのコメントがあれば以下に記載して下さい。

コメント：(↓の黄色枠内にコメントを記載して下さい)

なし

1	「○」	3
2	「○」	1
3	「○」	1
4	「○」	0
5	「○」	1
6	「○」	1
7	「○」	3
8	「○」	3
9	「○」	1
10	「○」	0
11	「○」	0
12	「○」	0
13	「○」	0
14	「○」	2

1	「○」	0
2	「○」	0
3	「○」	1
4	「○」	0
5	「○」	0

1	0
1の平均	-
2	0

No.	質問項目	アンケート結果																																																	
<p>15 *Q13で「(キープ後)比較試験成績の概略として受領する資料内容」を選択したとき キーオープン後に比較試験成績の概略として受領する資料で苦慮された資料は、下記のどれですか。また、その資料において、どのようなことで苦慮されたかもご回答下さい。 (資料1～3のうち該当する場合は右の回答欄で「○」を選択し、次に内容を選択して下さい)</p> <p>1. キーコード開封時の集計結果 (申し合わせ例示資料) →</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 必要な情報が不足 2. 内容が不正確 (間違いが散見された) 3. まとめ方がわかりにくい 4. その他: (4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) <p>なし</p> <p>2. 対照薬の有害事象情報 (申し合わせ例示資料) →</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 必要な情報が不足 2. 内容が不正確 (間違いが散見された) 3. まとめ方がわかりにくい 4. その他: (4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) <p>なし</p> <p>3. その他 (資料名を記載): (3. その他の場合↓の黄色枠内に資料名を記載して下さい)</p> <p>なし</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 必要な情報が不足 2. 内容が不正確 (間違いが散見された) 3. まとめ方がわかりにくい 4. その他: (4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) <p>なし</p> <p>Q15へのコメントがあれば以下に記載して下さい。 コメント: (↓の黄色枠内にコメントを記載して下さい)</p> <p>なし</p>	<table border="1" style="margin-bottom: 10px;"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table> <table border="1" style="margin-bottom: 10px;"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table> <table border="1" style="margin-bottom: 10px;"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table>	「○」	0	1	0	2	0	3	0	4	0	「○」	0	1	0	2	0	3	0	4	0	「○」	0	1	0	2	0	3	0	4	0																				
「○」	0																																																		
1	0																																																		
2	0																																																		
3	0																																																		
4	0																																																		
「○」	0																																																		
1	0																																																		
2	0																																																		
3	0																																																		
4	0																																																		
「○」	0																																																		
1	0																																																		
2	0																																																		
3	0																																																		
4	0																																																		
<p>16 *Q13で「(承認申請前)比較試験成績の詳細として受領する資料内容」を選択したとき 6. (2) 比較試験成績の詳細 依頼会社の承認申請前に、依頼会社から提供を受けた比較試験成績の詳細において苦慮された資料は、下記のどれですか。また、その資料において、どのようなことで苦慮されたかもご回答下さい。 (資料1～5のうち該当する場合は右の回答欄で「○」を選択し、次に内容を選択して下さい)</p> <p>1. 主要な解析結果 (申し合わせ例示資料)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 必要な情報が不足 2. 内容が不正確 (間違いが散見された) 3. まとめ方がわかりにくい 4. その他: (4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) <p>なし</p> <p>2. 症例の取扱い基準 (申し合わせ例示資料)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 必要な情報が不足 2. 内容が不正確 (間違いが散見された) 3. まとめ方がわかりにくい 4. その他: (4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) <p>なし</p> <p>3. 症例一覧表 (申し合わせ例示資料)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 必要な情報が不足 2. 内容が不正確 (間違いが散見された) 3. まとめ方がわかりにくい 4. その他: (4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) <p>なし</p> <p>4. 有害事象 (副作用) 一覧表 (申し合わせ例示資料)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 必要な情報が不足 2. 内容が不正確 (間違いが散見された) 3. まとめ方がわかりにくい 4. その他: (4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) <p>なし</p> <p>5. その他 (資料名を記載): (5. その他の場合↓の黄色枠内に資料名を記載して下さい)</p> <p>なし</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. 必要な情報が不足 2. 内容が不正確 (間違いが散見された) 3. まとめ方がわかりにくい 4. その他: (4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) <p>なし</p> <p>Q16へのコメントがあれば以下に記載して下さい。 コメント: (↓の黄色枠内にコメントを記載して下さい)</p> <p>【6カ月以内】 ・資料の提供時期が遅く、承認申請後に提供されたため、提供側の共同開発会社からも苦情が出た。</p>	<table border="1" style="margin-bottom: 10px;"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table> <table border="1" style="margin-bottom: 10px;"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table> <table border="1" style="margin-bottom: 10px;"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table> <table border="1" style="margin-bottom: 10px;"> <tr><td>「○」</td><td>1</td></tr> <tr><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table> <table border="1" style="margin-bottom: 10px;"> <tr><td>「○」</td><td>0</td></tr> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table>	「○」	0	1	0	2	0	3	0	4	0	「○」	0	1	0	2	0	3	0	4	0	「○」	0	1	0	2	0	3	0	4	0	「○」	1	1	1	2	0	3	0	4	0	「○」	0	1	0	2	0	3	0	4	0
「○」	0																																																		
1	0																																																		
2	0																																																		
3	0																																																		
4	0																																																		
「○」	0																																																		
1	0																																																		
2	0																																																		
3	0																																																		
4	0																																																		
「○」	0																																																		
1	0																																																		
2	0																																																		
3	0																																																		
4	0																																																		
「○」	1																																																		
1	1																																																		
2	0																																																		
3	0																																																		
4	0																																																		
「○」	0																																																		
1	0																																																		
2	0																																																		
3	0																																																		
4	0																																																		

No.	質問項目	アンケート結果												
17	<p>*Q13で「(承認申請前)比較試験成績の詳細についての依頼会社との合意手順」を選択したとき最も苦慮された事項は何ですか。以下から1つ選択して下さい。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 意見・質問に対する回答内容が不足しており、その根拠が明確に示されない 2. 意見・質問に対する回答内容が不正確(間違いが散見された) 3. 意見・質問に対する依頼会社からの回答がわかりにくい 4. その他：(4. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) <p>なし</p> <p>Q17へのコメントがあれば以下に記載して下さい。 コメント：(↓の黄色枠内にコメントを記載して下さい)</p> <p>なし</p> <p>「提供を断った」事例について、次のQ18にご回答下さい。</p> <p>*Q4で「いいえ」と回答した場合</p>	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>0</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> </table>	1	0	2	0	3	0	4	0				
1	0													
2	0													
3	0													
4	0													
18	<p>依頼を断わった場合、以下の質問にご回答下さい。</p> <p>18-1 文書依頼を受けてからから提供拒否の文書回答までの期間はどれくらいでしたか。 () ヵ月</p> <p>18-2 断わった主な理由は何ですか。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 製造計画と提供希望時期の調整が不可能 2. 試験計画書(案)等に対する意見・質問の合意ができなかった 3. 治験薬概要書に関する意見・質問の合意ができなかった 4. 対照薬の選定理由について合意できなかった 5. その他：(5. その他の場合↓の黄色枠内に内容を記載して下さい) <p>・海外からの導入品である為、導入先の承諾を得ることが過去の事例から考えると非常に難しいことを説明し、対照薬の再考を依頼した。 ・製剤の組成上、プラセボができていなかったため。 ・製剤の組成上、プラセボができていなかったため。 ・譲受会社の都合で、試験計画の実施スケジュールに間にあわすため、譲受会社側が市販品を購入したいとの申し出があった。⇒結果的に依頼会社の申し出に沿った。</p>	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td>平均</td><td>0.5</td></tr> </table> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>3</td><td>0</td></tr> <tr><td>4</td><td>0</td></tr> <tr><td>5</td><td>4</td></tr> </table>	平均	0.5	1	0	2	1	3	0	4	0	5	4
平均	0.5													
1	0													
2	1													
3	0													
4	0													
5	4													
<h3>対照薬提供を断った主な理由</h3> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>理由</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>製造計画と提供希望時期の調整が不可能</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>試験計画書(案)等に対する意見・質問の合意ができなかった</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>治験薬概要書に関する意見・質問の合意ができなかった</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>対照薬の選定理由について合意できなかった</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>			理由	件数	製造計画と提供希望時期の調整が不可能	0	試験計画書(案)等に対する意見・質問の合意ができなかった	1	治験薬概要書に関する意見・質問の合意ができなかった	0	対照薬の選定理由について合意できなかった	0	その他	4
理由	件数													
製造計画と提供希望時期の調整が不可能	0													
試験計画書(案)等に対する意見・質問の合意ができなかった	1													
治験薬概要書に関する意見・質問の合意ができなかった	0													
対照薬の選定理由について合意できなかった	0													
その他	4													
<p>【参考】</p> <p>内資・外資の組み合わせによる文書依頼から対照薬提供までの期間、及び文書依頼から提供可否の回答までの期間について(24件中)</p> <p>文書依頼から対照薬提供までの期間(平均、カッコ内は最短および最長)</p> <table border="1" style="width:100%;"> <tr> <td>内資から内資(依頼会社)への提供(9件) : 5.0ヵ月(2.5~7.0ヵ月)</td> </tr> <tr> <td>内資から外資(依頼会社)への提供(5件) : 6.8ヵ月(2.1~11.0ヵ月)</td> </tr> <tr> <td>外資から内資(依頼会社)への提供(6件) : 6.9ヵ月(5.0~8.5ヵ月)</td> </tr> <tr> <td>外資から外資(依頼会社)への提供(4件) : 7.4ヵ月(5.0~11.0ヵ月)</td> </tr> </table> <p>文書依頼から提供可否の回答までの期間(平均、カッコ内は最短から最長)</p> <table border="1" style="width:100%;"> <tr> <td>内資から内資(依頼会社)への提供(9件) : 2.6ヵ月(1.0~4.5ヵ月)</td> </tr> <tr> <td>内資から外資(依頼会社)への提供(5件) : 4.9ヵ月(0.2~8.0ヵ月)</td> </tr> <tr> <td>外資から内資(依頼会社)への提供(4件) : 5.6ヵ月(3.0~8.0ヵ月)</td> </tr> <tr> <td>外資から外資(依頼会社)への提供(4件) : 4.4ヵ月(2.0~7.0ヵ月)</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">※未回答2件</p>			内資から内資(依頼会社)への提供(9件) : 5.0ヵ月(2.5~7.0ヵ月)	内資から外資(依頼会社)への提供(5件) : 6.8ヵ月(2.1~11.0ヵ月)	外資から内資(依頼会社)への提供(6件) : 6.9ヵ月(5.0~8.5ヵ月)	外資から外資(依頼会社)への提供(4件) : 7.4ヵ月(5.0~11.0ヵ月)	内資から内資(依頼会社)への提供(9件) : 2.6ヵ月(1.0~4.5ヵ月)	内資から外資(依頼会社)への提供(5件) : 4.9ヵ月(0.2~8.0ヵ月)	外資から内資(依頼会社)への提供(4件) : 5.6ヵ月(3.0~8.0ヵ月)	外資から外資(依頼会社)への提供(4件) : 4.4ヵ月(2.0~7.0ヵ月)				
内資から内資(依頼会社)への提供(9件) : 5.0ヵ月(2.5~7.0ヵ月)														
内資から外資(依頼会社)への提供(5件) : 6.8ヵ月(2.1~11.0ヵ月)														
外資から内資(依頼会社)への提供(6件) : 6.9ヵ月(5.0~8.5ヵ月)														
外資から外資(依頼会社)への提供(4件) : 7.4ヵ月(5.0~11.0ヵ月)														
内資から内資(依頼会社)への提供(9件) : 2.6ヵ月(1.0~4.5ヵ月)														
内資から外資(依頼会社)への提供(5件) : 4.9ヵ月(0.2~8.0ヵ月)														
外資から内資(依頼会社)への提供(4件) : 5.6ヵ月(3.0~8.0ヵ月)														
外資から外資(依頼会社)への提供(4件) : 4.4ヵ月(2.0~7.0ヵ月)														

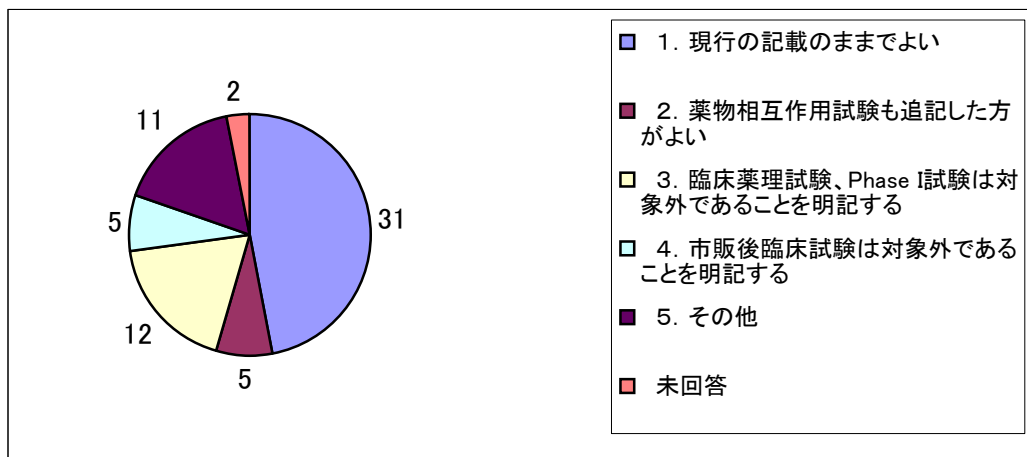
別添1:「共通事項」のアンケート結果

共通事項については、65社(66件)の回答が集積された。

以下に各項目毎の結果を示します。

1 「現行の申し合わせで規定されている「比較試験」について、見直す必要があるか」について

1. 現行の記載のままでよい	31	(47.0%)
2. 薬物相互作用試験も追記した方がよい	5	(7.6%)
3. 臨床薬理試験、Phase I試験は対象外であることを明記する	12	(18.2%)
4. 市販後臨床試験は対象外であることを明記する	5	(7.6%)
5. その他	11	(16.7%)
未回答	2	(3.0%)
合計	66	

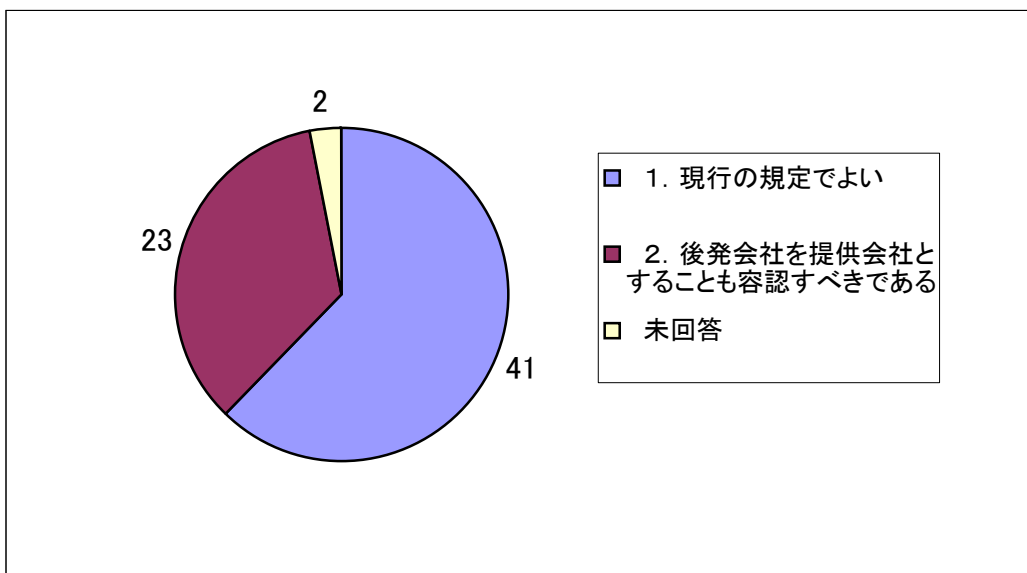


- ・ その他の回答としては、「比較試験」の範囲を拡大する意見が2件、範囲を限定する意見が7件、「治験における併用基礎薬提供」の取り決めに関するものが2件でした。
- ・ これを考慮すると、「現状の比較試験の範囲を見直すべき」との意見は31件であり、そのうち範囲を拡大する意見は7件(22.6%)、限定する意見は24件(77.4%)でした。

2 「対照薬の選定(3.)」

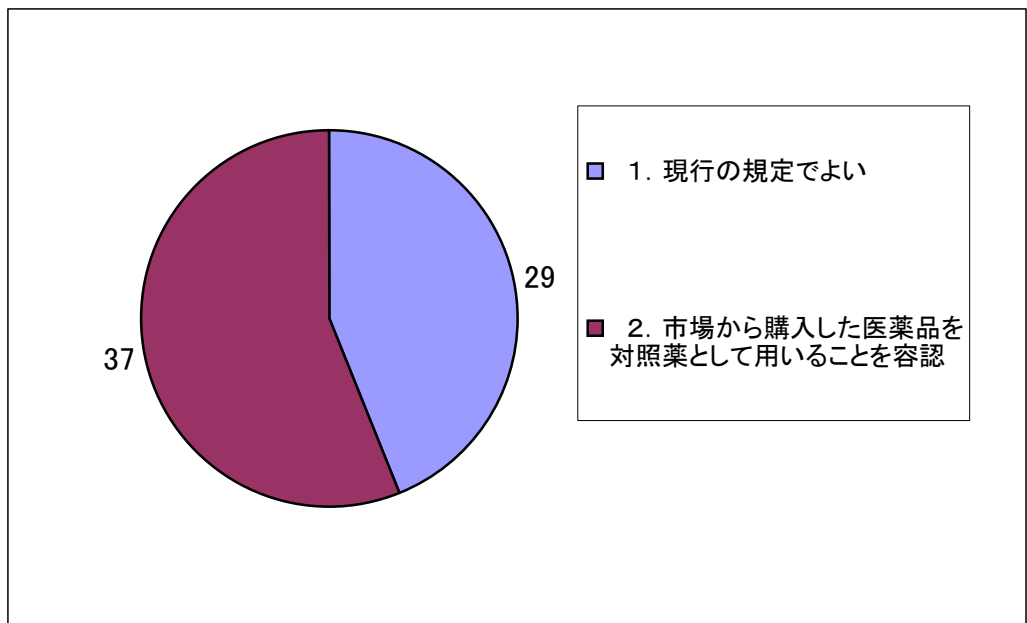
2-1 「依頼会社は対照薬の開発努力等に敬意を表し、先発会社又はそれに準ずる会社を提供会社として選定する」としていることについて

1. 現行の規定でよい	41	(62.1%)
2. 後発会社を提供会社とすることも容認すべきである	23	(34.8%)
未回答	2	(3.0%)
合計	66	



2-2 「依頼会社は、対照薬に該当する医薬品を市場から購入し、無断で対照薬として用いることを厳に慎むべきである」としていることについて

1. 現行の規定でよい	29	(43.9%)
2. 市場から購入した医薬品を対照薬として用いることを容認	37	(56.1%)
未回答	0	
合計	66	

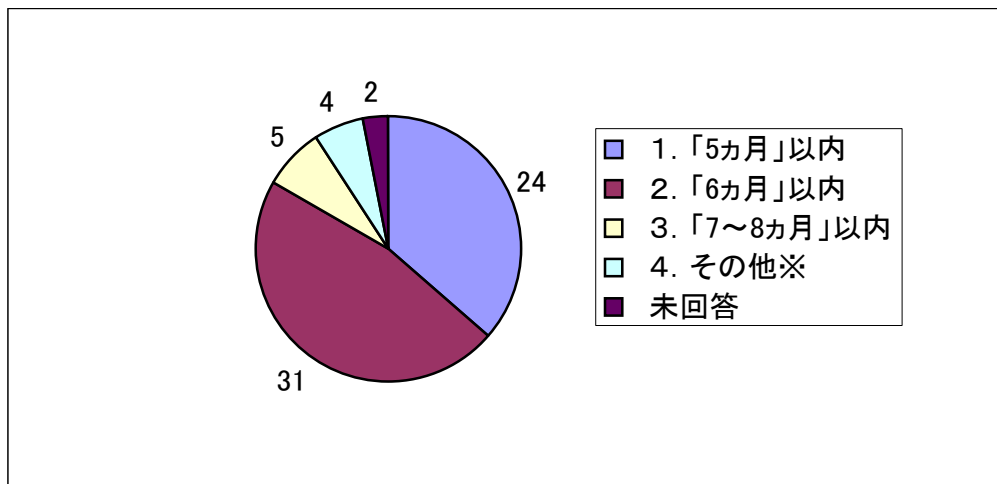


3 「対照薬の提供依頼及び譲受の手順(4.)」

3-1 (依頼から対照薬入手までの総期間)

現行の申し合わせに基づく依頼(4.(1))を行ってから提供までにかかる期間は、何カ月以内なら妥当と考えますか。

1. 「5カ月」以内	24	(36.4%)
2. 「6カ月」以内	31	(47.0%)
3. 「7～8カ月」以内	5	(7.6%)
4. その他 [※]	4	(6.1%)
未回答	2	(3.0%)
合計	66	

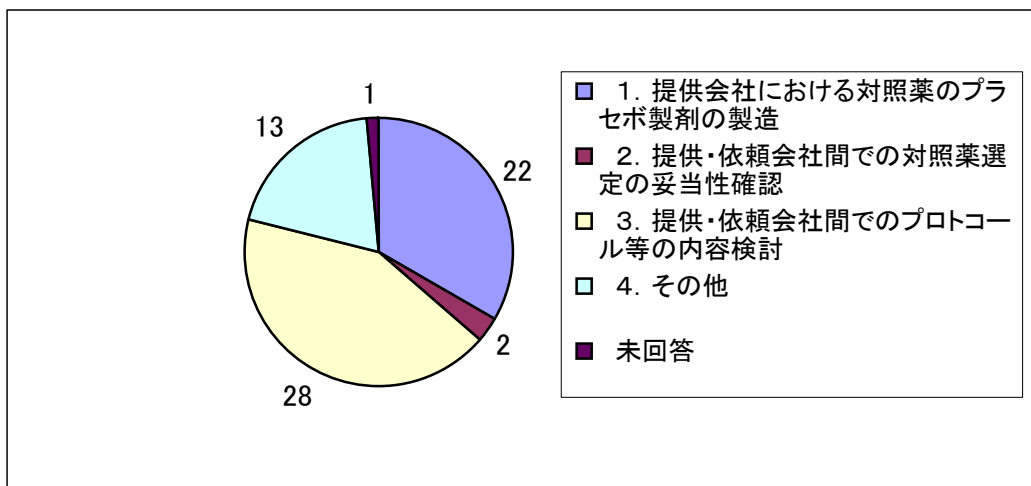


※その他の意見の内容は、「3ヶ月」が3件、「4ヶ月」が1件でした。

3-2 (提供・譲受が遅れる主な原因)

実際の提供・譲受では、上記質問における妥当な期間よりも長くかかっている場合、その主たる原因は以下のどれだと考えますか。以下から1つ選択してください。

1. 提供会社における対照薬のプラセボ製剤の製造	22	(33.3%)
2. 提供・依頼会社間での対照薬選定の妥当性確認	2	(3.0%)
3. 提供・依頼会社間でのプロトコル等の内容検討	28	(42.4%)
4. その他	13	(19.7%)
未回答	1	(1.5%)
合計	66	



・その他の意見は、上記選択肢1～3の複合が多かった

別添1_共通事項

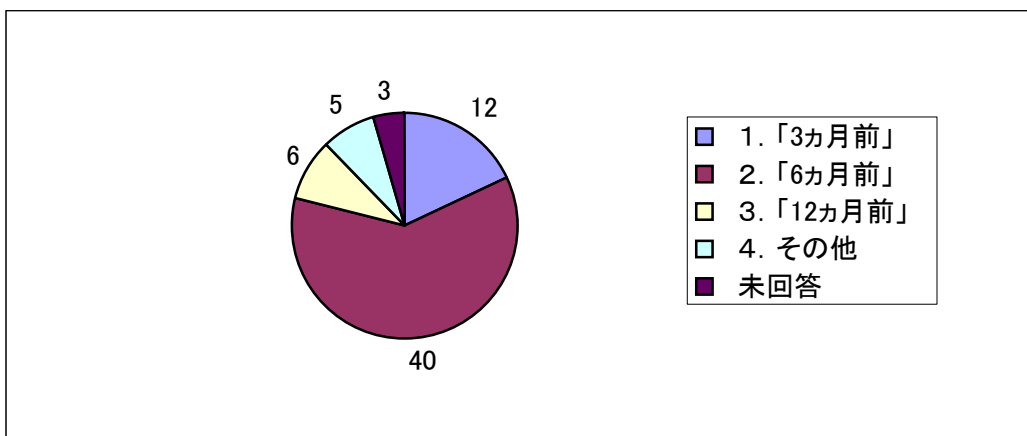
- 4 対照薬(プラセボ製剤を含む)を提供希望時期に合わせて製造するためには、提供希望時期の何カ月前に依頼する必要があると考えますか。製造の観点から見た必要期間(プロトコル等のレビューを含めず)をご回答下さい。

- 4-1 対照薬提供依頼に基づく製造計画を組み込むことができるタイミングとして、およそ妥当と思われる時期をご回答下さい。

1.「3カ月前」	12	(18.2%)
2.「6カ月前」	40	(60.6%)
3.「12カ月前」	6	(9.1%)
4. その他	5	(7.6%)
未回答	3	(4.5%)
合計	66	

(その他の意見)

4ヶ月:2件、8ヶ月:2件、9ヶ月:1件



- 4-2 (上記4-1で)必要期間を判断した主な理由をお答えください

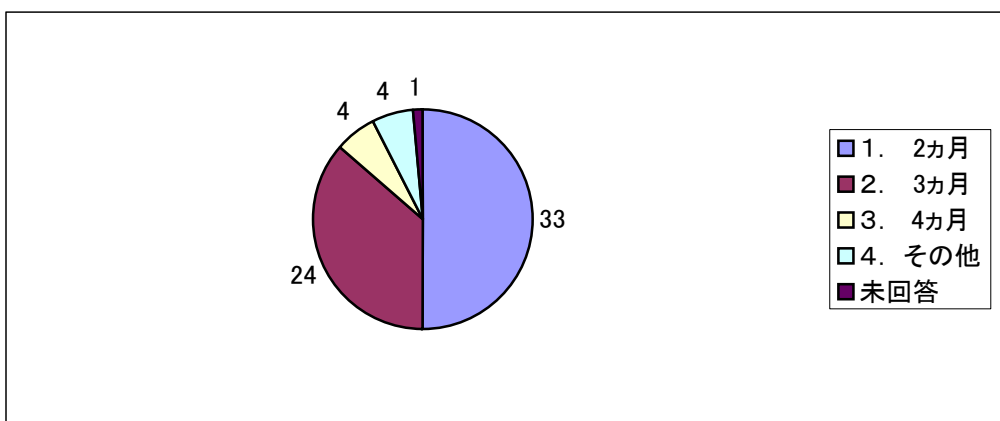
1. 製造部門の製造計画を調整するため	56	(84.8%)
2. その他	6	(9.1%)
未回答	4	(6.1%)
合計	66	

5 「プロトコール等のレビュー期間」

5-1 依頼時の資料の大幅な変更・修正はないという前提で、プロトコール等の内容に関する合意までにどれくらいの期間が必要だと考えますか。

1. 2か月	33	(50.0%)
2. 3か月	24	(36.4%)
3. 4か月	4	(6.1%)
4. その他	4	(6.1%)
未回答	1	(1.5%)
合計	66	

(その他4件はいずれも「1ヶ月」)



5-2 (上記5-1において)必要期間を判断した主な理由をお答えください

1. 試験方法、解析方法の妥当性を確認する期間として	49	(74.2%)
2. 海外本社(海外提携会社)の了解を得る期間として	11	(16.7%)
3. その他	4	(6.1%)
未回答	2	(3.0%)
合計	66	

6 「プロトコール等の内容検討に必要な資料」

6-1 被験薬の概要書等(治験薬概要書)

1. 治験の背景・位置づけを確認するため(必要)	19	(28.8%)	(必要)
2. 対照薬の選定理由の妥当性を確認するため(必要)	25	(37.9%)	
3. その他(必要)	4	(6.1%)	48 (72.7%)
4. 提供の可否判断には直接関係しない情報が多い(不要)	12	(18.2%)	(不要)
5. その他(不要)	5	(7.6%)	17 (25.8%)
未回答	1	(1.5%)	
合計	66		

6-2 試験実施計画書(案)の全文

1. 治験の内容を確認するため	51	(77.3%)	(必要)
2. その他	1	(1.5%)	52 (78.8%)
3. 治験の概略で十分	12	(18.2%)	(不要)
4. その他	1	(1.5%)	13 (19.7%)
未回答	1	(1.5%)	
合計	66		

6-3 症例報告書様式(案)

1. 治験の内容を確認するため	16	(24.2%)	(必要)
2. その他	1	(1.5%)	17 (25.8%)
3. 提供の可否判断には直接関係しないため	46	(69.7%)	(不要)
4. その他	1	(1.5%)	47 (71.2%)
未回答	2	(3.0%)	
合計	66		

6-4 同意説明文書(案)

1. 治験の内容を確認するため	21	(31.8%)	(必要)
2. その他	10	(15.2%)	31 (47.0%)
3. 提供の可否判断には直接関係しないため	30	(45.5%)	(不要)
4. その他	3	(4.5%)	33 (50.0%)
未回答	2	(3.0%)	
合計	66		

- 7 「比較試験成績の詳細(6.(2))」について
現行の申し合わせに規定されている資料について、不要と思われる資料があれば、
下記より選択し、その理由を記載して下さい。

7-1	主要な解析結果	4
7-2	症例の取扱い基準	12
7-3	症例一覧表	11
7-4	有害事象(副作用)一覧表	4

- 8 「比較試験成績の利用(6.(5))」について
下記資料への比較試験成績の利用について、改善すべき点があれば、該当事項を選択し、
その理由・背景を併せて記載して下さい。

8-1	添付文書への比較試験データの記載	7
8-2	製品情報概要への比較試験データの記載	6
8-3	インタビューフォームへの比較試験データの記載	7
8-4	医療用医薬品専門誌広告への比較試験データの記載	7

（「存在意義」のアンケート結果）

申し合わせに基づく対照薬の提供・譲受には、提供会社・依頼会社にそれぞれ相応の労力が伴います。一方で、両社間の交渉において、共通の手順を示すことで双方にそれぞれの利点があると考えられます。以下に示す双方の立場を踏まえて、今後の対照薬の入手における申し合わせの存在意義について、御社のご意見をお聞かせ下さい。

1. 申し合わせに従わない場合の罰則を設けて、厳格な規定として必要	4 (6.3%)
1. 決められた手順・時間枠を徹底すべき	3
2. 申し合わせの曖昧な解釈を排除すべき	1
3. その他	0
2. 自主申し合わせとして今後も必要(改訂版の存続も含めて)	53 (84.1%)
(提供)	
1. 自社品のデータの正当性、信頼性を確保したい。	20
2. 交渉における共通の手順として必要	30
3. 対抗品の開発状況を入手できる。	0
4. その他	3
(依頼) ^{※1}	
1. 治験薬GMPに合った製造設備・バリデーションをしなくてよい	19
2. 交渉における共通の手順として必要	26
3. その他	4
3. 今後は申し合わせは必要ない	5 (7.9%)
(提供)	
1. 対照薬(プラセボ製剤)の製造にかかる労力をなくすべき	2
2. プロトコル等の内容検討にかかる労力をなくすべき	0
3. 自由に提供可否を判断できる	3
4. その他	0
(依頼)	
1. 入手時期が提供会社に依存し、明確にならない	5
2. その他	0
4. その他	1 (1.6%)
未回答	0 (0%)
合計 ^{※2}	63

※1:「2. 自主申し合わせとして今後も必要(改訂版の存続も含めて)」の依頼会社としての理由について一部回答が得られなかったため、回答件数と合計がずれています。

※2: 回答は66件でしたが、うち3件は理由のみ選択され、1～4の回答選択肢が不明であったため集計から除外し、合計を63件としました。

(総合コメント)

以下に回答各社から得られたコメントを原文のまま記載した。(順不同)

No.	コメント内容
1	<p>提供会社は、①自社の製品が効能・効果、用法・用量の範囲内で目的とする対象患者に使用される試験計画であるかどうか、②統計解析の方法が計画している本試験で妥当なものであるかどうかを見極めることで提供の可否を判断できると考える。</p> <p>臨床試験は、対照薬依頼会社の責任のもとに実施するものである。そうであれば、極端な事を述べれば、その他の資料や項目、例えば、基礎試験で長期投与試験成績がないとか、本試験の目的がおかしいとか、提供会社が種々質問することも他社への内部干渉ではないかと思われる。依頼会社が責任を持って、試験を実施する以上、提供会社は提供してよいかどうか判断する最低の資料があればよいと考えている。提供会社の製品に影響の無い事項には口は挟まず、早期に薬剤の授受が可能となるよう改訂を希望する。</p>
2	<p>弊社では、製薬協加盟以外のメーカーからの対照薬提供を断られた経験があります。本申し合わせが国内製造メーカーに遍く適用されることが医薬品の早期開発ひいては患者さんへのより良い薬の提供に繋がると思います。製薬協以外での検討も希望いたします。</p>
3	<p>海外治験でも同じ手続で対照薬を入手できるように、ぜひ他国にも広めて頂きたい。対照薬提供依頼に際して提供する実施計画書等の機密保持について、契約書案を作成してはどうか。</p>
4	<p>申し合わせについては、その適応範囲を、第Ⅲ相の検証試験に限定することとしてはいかがでしょうか。現在の申し合わせでは、適応範囲が必ずしも明確ではありません。第Ⅲ相のDBTで既存薬との検証を目的とした治験以外は、依頼者の判断で自由に対応できることとして欲しいと思います。</p>
5	<p>・現時点で申し合わせをなくすことは、治験薬製造などの点から問題があると考え(将来的には、対照薬受託会社などの普及により申し合わせ不要となる可能性も考えられるが)。しかしながら、少量の提供のため製造することは提供側にとっては手間ばかりがかかるため、市販品使用を見込み、提供拒否することの可能性、および、依頼会社としても、自社で対照薬の調達が可能であるならば、申し合わせに従わずに実施する可能性を含む方が望ましい。ただし、その際、販売会社へ使用する旨の連絡は必要と考える。</p> <p>・提供拒否の場合は提供会社が速やかに拒否の連絡をする仕組みが必要である。</p>
6	<p>今後、Global 試験に日本から参加した医療機関へ、海外で製造された治験薬が直接または国内関連会社を通して交付されるケースが日常的になってくとも考えられる。海外では、対照薬を市場から購入して試験に供することも多く行なわれているが、このような治験を国内で排除すべきではないと考える。ただし、国内の適正な「育薬」を考えると、安全性情報の伝達だけは、治験依頼者と当該製品を国内で販売する会社との間で、文書による取り決めとして合意・実施されるべきと考える。</p>
7	<p>対照薬提供に関する申し合わせは、原則は市場からの入手とし、プラセボを必要とする試験においては治験薬概要と治験実施計画書のみ提供で可とするくらいのもので良いのではないかと思います。</p> <p>これからは外資が主体ですからできるだけらいやすい(入手しやすい)申し合わせにすべきだろうと思います。</p> <p>また、現行で規定している時間枠などは、双方の協議で決めることとして、申し合わせからは除いてもいいのではないのでしょうか。もちろん締め切りの目安とはなりますが、</p>

No.	コメント内容
	<p>その会社（あるいは担当者）によって、対応が早いところは早いし、遅いところは変わらないのではないかと思います。</p> <p>申し合わせの存在意義として「今後も必要（改訂版も含めて）」としましたが、依頼・提供をする際に双方が共通の認識で行えるようにするための手順を示すものとしての意義はあるものの、前述のように必要なときだけ用いることとして、その他、市場から入手した場合の安全性情報の伝達等については、その都度当事者同士で協議すればいいと考えます。成績の利用についても、公表前に相手方に提出しておくぐらいで（特に了承までは求めず）、それで異議があるようなら話し合えばいいのではないかと考えます。</p>
8	アンケート結果をまとめる際には、背景（現状での問題点、遵守状況等）を充実させたものにしてほしい。
9	有害事象（副作用）等の情報授受に関するモデル等の提示の予定はありますか。
10	治験薬提供依頼を提出しても特に外資の製薬企業は本社（海外）に問い合わせ中などの理由で治験薬提供が非常に遅れる例がある。故に治験薬提供の期限を設けるべきだと考えます。紳士協定は、理解しますがそれならなおのこと期限を設けるべきと考えます。
11	製薬協だけではなく、東薬工、大薬協など他の薬業団体を含めた紳士協定にして頂けないでしょうか？ 依頼する方は少ない資料で、提供する方は多くの資料を求める傾向にあると思える、提供の判断に必要な資料は何か議論して頂きたい。
12	<p>対照薬の入手方法として、申し合わせがあることにより一定の手順で交渉を進めることができる。</p> <p>一方、現実的には提供拒否の事例もあり、その場合は市販品あるいは後発品の利用をせざるを得なくなっている。現行の申し合わせを現実的に運用することが必要であり、申し合わせは、対照薬を入手する手段の一つとして、先発会社に提供依頼する場合の共通手順であると考える。</p>
13	<p>国際的な開発が多く進められるようになってきていることから、対照薬の提供譲受の申し合わせに関しても欧米と歩調を合わせられるような内容に改訂していく必要があると考える。しかし、申し合わせの文面を如何に変更しても、使用した対照薬が承認申請において適当と判断されないのであれば、単に、混乱を来すだけであるので、十分に環境を整えておくことが必要である。</p> <p>文面を変更したり申し合わせを廃止したりしても、現実の環境が変わらなければ、今よりもさらに対照薬の入手が困難になる状況も考えられ、本末転倒になりかねない。そのため、規制当局への働きかけを含め総合的に進めていく必要があると考える。</p> <p>市販品の使用、後発品の使用、自社プラセボの使用などに道を開いていくとしても、加盟各社が申し合わせの変更を了承しやすいように従来の選択肢については、期限や手順を曖昧さを無くしたうえで、当面、存続させる必要があると考える。その際、過剰な要求と思われる医薬品機構提出資料、治験総括報告書、承認申請資料などの資料については、その提出を不要とするよう明確にしておいて欲しい。</p> <p>将来的には、業界として対照薬入手に関してより高い自由度を確保すべきであり、それを検討するためのタスクフォース設置を要望する。また、当面、現行手順の延長線上で考えるのであれば、製薬協内に申し合わせ遵守を監視するためのモニタリングチームの設置を要望する。</p>
14	存在意義について： 将来、外注施設を含め、識別不能性で問題の無いプラセボ製造が比較的容易となり、自社でプラセボ製造した場合、刻印ついて法的な問題が無いことが確認できれば、申し合わせは必要ないと考えている。
15	Double dummy 法が不可欠（例えば薬剤をカプセルに詰めることによって製剤学的なプロフィールに障害が生じる場合など）場合には、依頼会社に頼らざるを得ないと思いま

No.	コメント内容
	<p>すので、交渉の取り決めとしての自主申し合わせは必要と考えます。ただし、それ以外であれば市販製剤を購入することで問題はないと考えます。ただし、安全性伝達や健康被害の補償について合意する必要があるため、これらの合意とプロトコルの提供のみは最低限必要なものと考えます。加えて、現行のように全ての場合に依頼会社に提供依頼するとしても、対照薬との比較試験データを申請資料に限って使用可能とすれば、提供までの合意についてさほど問題は起こらないと考えます。</p>
16	<p>医薬品の開発において、対照薬との比較は避けることが困難であり、この様な共通の手順書があることが望ましいと思う。また、罰則等の取り決めなどは、双方で締結する覚書などで対応すれば良いのではないかと思う。</p>
17	<p>プラセボについては提供会社でも使用したことがない場合、または検討しても技術的に困難な場合は、提供不可能となる。RD 費や時間を費やしてまでも、提供する義務はないことを明示すべきではないか考える。また欧米で用いられているカプセルに詰めるという方法等も、本邦で実施すべきではないだろうか。いかにも日本の当局らしい後ろ盾の紳士協定ではあるが、治験相談などで、今後は申入れを無くす方向で進むべきではないだろうか。</p>
18	<p>①開発形態として、国際共同開発も視野に入れた形とすべきである。その為には、国内の紳士協定レベルでなく海外とのハーモナイズが必要であり、より詳細な共通手順を望みます。 ②総括報告書(案) について提供会社側の確認の規定を設けて頂きたい。審査報告書が承認後公表されるので、事前確認が必要と考えます。この確認期間についても、プロトコル確認期間と同様と考えます。</p>
19	<p>申し合わせがどれほど拘束力のあるものか知りたい。先発会社のことを考えると対照薬の提供に時間がかかるのは理解できるが、迅速な開発が求められる(スケジュール管理が厳しくなった)昨今では提供会社の協力度でスケジュールが左右されることは許されない。</p>
20	<p>弊社におきましては、対照薬の提供・譲受の経験がございません。</p>
21	<p>弊社では 2001 年 4 月以降について対照薬の提供及び譲受の経験がございませんが、基本的に「対照薬の提供及び譲受に関する申し合わせ」については、共通の手順として必要と考えております。 今後、国際共同治験等も行われようとしております。細部については提供依頼会社様と提供会社様との契約等で決められと思いますが、基本的な手順としては、ますます重要な位置づけになっていくのではないかと考えております。</p>
22	<p>申し合わせの基本原則に、以下を加えていただけると望みます。 1. この申し合わせを通じて、新薬の開発を促進する 2. 知的財産権を保護する なお、改善案についての質問 8「比較試験成績の利用」については、今回のアンケートの主題からはずれると考えますので、回答は控えさせていただきます。</p>
23	<p>(1)他社との権利関係などから初めから対照薬提供の不可能なことがわかっている場合を除いては、提供を前提とするものの、プロトコルの科学的妥当性について十分納得した上で提供承諾がされるべきであり、試験のバックグラウンドとなる治験薬概要書も含め資料のレビュー時間を考えると、2ヶ月以内を目処に提供承諾を行うというのが現実的である。また、資料レビューにおける質問・回答のやりとりの回数を制限したり、罰則を設けることは、紳士協定の精神に反する上、それを誰がジャッジするのかという問題もあり、賛成できない。</p>

No.	コメント内容
	(2)試験結果を国内外の製造承認申請に使用する場合には、提供会社による文書による承諾は必要ないことになっている。文書による承諾は必要なしでよいが、承認申請前に、申請資料概要程度の資料を提供会社に提出し、科学的妥当性について提供会社が確認する機会を設けておくべきである。
24	依頼者側、提供者側の共通認識としての申し合わせの存在意義は大きく、対照薬の授受に関しては必須のものであると思います。各社のこれまでの経験（このアンケート）を活かし、対照薬授受に関する業務をよりスムーズに進めるため、改訂版が作成されることを強く望みます。
25	現在の記載内容は、何回までプロトコールなどに対する質疑応答をやるべきか、また合意に至らない場合にはどのような手段を取り得るのか、等が今ひとつ不明確。現在、対照薬の入手時期は提供会社の態度に依存しており、過剰に資料を要求したり、非常に長期間を要する場合がある。この点が改善されない限り、申し合わせはない方がいい。また、別紙の回答に記載したように、対照薬ではないが治験の規定上必要な市販薬を治験に使用する場合の規定が無い。これについては入手方法だけではなく、治験中の安全性の情報提供についての基本的な規定も含まれるべき。
26	外国の対照薬剤状況を考慮して本協定が決して悪いものではないとの意見がある。しかし、実際には対照薬の協議の過程において諸問題が発生し、会社間の問題に発生するケースも散見される。具体的には提供、譲受窓口となる部門では、その交渉過程にかかる突然の労力発生および社外 Competitor による試験の Timeline への影響、他社への情報開示の必要性、回答または質問案の作成とその内容の協議等、各部門からは受け入れにくい内容も多い。さらに、自社が実施した成績の開示に制限がかかる可能性があること、安全性の部門では他社への AE の情報伝達、申込まれた場合のコメント作成等、突然の労力が増えるために必要性は少ないと思われる。また、国際共同試験に対して日本独自の協定のために大きな影響が考えられる。したがって、欧米で同じ過程を辿った如く、早急に見直しを検討し、最終的には提供申込者による自由な選択による協定の運用方法を模索すべき。
27	対照薬の提供を求められたら基本的に断らない旨申し合わせに記載してほしい。

新旧対照表

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p style="text-align: center;">対照薬の提供及び譲受に関する 申し合わせ</p> <p style="text-align: center;">日本製薬工業協会</p> <p style="text-align: center;">1981.7. 1.制定・実施 1991.6. 1.改訂・実施 1997.6. 1.改訂・実施 2001.4. 1 改訂・実施</p> <p style="text-align: center;">目 次</p> <p>1. 本申し合わせの目的 *</p> <p>2. 用語の定義 *</p> <p>3. 対照薬の選定等 *</p> <p>4. 対照薬の提供依頼及び譲受の手順 *</p> <p>5. 対照薬の提供価格 *</p> <p>6. 比較試験成績の取扱い *</p> <p>7. その他の事項 *</p> <p>付. 覚書の例 *</p>	<p style="text-align: center;">対照薬の提供及び譲受に関する 申し合わせ</p> <p style="text-align: center;">日本製薬工業協会</p> <p style="text-align: center;">1981.7. 1.制定・実施 1991.6. 1.改訂・実施 1997.6. 1.改訂・実施 2001.4. 1 改訂・実施 2005.11.1 改訂・実施</p> <p style="text-align: center;">目 次</p> <p>1. 本申し合わせの目的 *</p> <p>2. 用語の定義 *</p> <p>3. 対照薬の選定等 *</p> <p>4. 対照薬の提供依頼及び譲受の手順 *</p> <p>5. 対照薬の提供価格 *</p> <p>6. 比較試験成績の取扱い *</p> <p>7. その他の事項 *</p> <p>付. 覚書の例 *</p>	
<p>1. 本申し合わせの目的</p> <p>本申し合わせは、医薬品の承認申請等のために行われる比較試験に使用される対照薬の提供及び譲受、並びに学会又は学術情報誌等における当該比較試験成績の公表及び新医薬品の承認審査に係わる情報の公開に伴う当該比較試験成績の取扱い等に関して、依頼会社及び提供会社が従うべき基準を定め、対照薬の提供及び譲受が円滑</p>	<p>1. 本申し合わせの目的</p> <p>本申し合わせは、医薬品の承認申請等のために行われる比較試験に使用される対照薬の提供及び譲受が円滑に実施されることを目的とする。また、本申し合わせに基づいて対照薬を提供又は譲受した場合の学会又は学術情報誌等における当該比較試験成績の公表及び新医薬品の承認審査に係わる情報の公開に伴う当該比較試験成績</p>	<p>「対照薬提供及び譲受の円滑実施」を最初に明示した。</p> <p>比較試験成績の取扱いは、本申し合わせに従い提供及び譲受を行った場合に適用される旨、明記した。</p>

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p>に実施されることを目的とする。</p>	<p>の取扱い等に関して、依頼会社及び提供会社が従うべき基準を定める。</p>	
<p>2. 用語の定義</p> <p>本申し合わせにおいて用いられる主な用語の定義は、次に定めるところによる。</p> <p>(1) 承認申請等 医薬品の国内外における製造(輸入)承認申請、承認事項の一部変更承認申請、薬価基準収載申請及び再審査・再評価申請、市販後臨床試験</p> <p>(2) 被験薬 治験の対象とされる薬物又は市販後臨床試験の対象とされる医薬品</p> <p>(3) 対照薬 比較試験において被験薬との比較の対照として用いられる市販薬もしくは未承認有効成分を含む製剤(すなわち実対照薬)、又はそれらのプラセボ</p> <p>(4) 比較試験 被験薬と対照薬を比較することにより、被験薬の有効性・安全性等を評価する臨床試験(探索的試験、臨床薬理試験、市販後臨床試験等においても対照薬の提供を依頼する場合を含む。)</p> <p>(5) 依頼会社 提供会社に対して対照薬の提供を依頼する比較試験の依頼会社</p> <p>(6) 提供会社 依頼会社に対して対照薬を提供する会社</p>	<p>2. 用語の定義</p> <p>本申し合わせにおいて用いられる主な用語の定義は、次に定めるところによる。</p> <p>(1) 承認申請等 医薬品の国内外における製造<u>販売</u>承認申請、承認事項の一部変更承認申請、薬価基準収載申請及び再審査・再評価申請、<u>製造販売</u>後臨床試験</p> <p>(2) 被験薬 治験の対象とされる薬物又は<u>製造販売</u>後臨床試験の対象とされる医薬品</p> <p>(3) 対照薬 比較試験において被験薬との比較の対照として用いられる市販薬もしくは未承認有効成分を含む製剤(すなわち実対照薬)、又はそれらのプラセボ</p> <p>(4) 比較試験 被験薬と対照薬を比較することにより、被験薬の有効性・安全性等を評価する臨床試験(探索的試験、臨床薬理試験、<u>製造販売</u>後臨床試験等においても対照薬の提供を依頼する場合を含む。)</p> <p>(5) 依頼会社 提供会社に対して対照薬の提供を依頼する比較試験の依頼会社</p> <p>(6) 提供会社 依頼会社から<u>対照薬の提供を依頼された</u>会社</p>	<p>用語の変更 (法改正対応)</p> <p>用語の変更 (法改正対応)</p> <p>用語の変更 (法改正対応)</p> <p>用語の変更 (法改正対応)</p> <p>依頼会社の表現に合わせた修正</p>

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p>(7) 試験実施計画書(案)等 治験実施計画書(案)又は市販後臨床試験実施計画書(案)、症例報告書様式(案)及び同意説明文書(案)</p> <p>(8) 被験薬の概要書等 被験薬の非臨床試験及び臨床試験の最新の成績をまとめた資料</p> <p>(9) 承認資料概要 被験薬の承認後に新薬承認情報集として公開される資料の一部で、添付資料概要をもとに特定の個人を識別する情報及び知的所有権を考慮して作成し、行政により</p>	<p><u>(7)試験実施計画書(案)の骨子</u> <u>治験実施計画書(案)又は製造販売後臨床試験実施計画書(案)の骨子は、以下の項目を含むものとする。</u></p> <p>1)目的 <u>主要項目、副次項目</u></p> <p>2)対象疾患 <u>選択・除外基準</u></p> <p>3)症例数</p> <p>4)試験デザイン <u>被験薬、対照薬の投与スケジュール</u> <u>用法・用量(増量等を行う場合はその基準)</u> <u>併用療法:容認、制限事項の両方</u> <u>有効性・安全性の観察項目と時期</u> <u>統計解析(主要項目、副次項目)</u></p> <p>5)試験実施予定期間</p> <p>6)評価方法 <u>評価項目の判定基準</u></p> <p>(8) 試験実施計画書(案)等 治験実施計画書(案)又は<u>製造販売</u>後臨床試験実施計画書(案)、症例報告書様式(案)及び同意説明文書(案)</p> <p>(9) 被験薬の概要書等 被験薬の非臨床試験及び臨床試験の最新の成績をまとめた資料</p> <p>(10) 承認資料概要 被験薬の承認後に新薬承認情報集として公開される資料の一部で、添付資料概要をもとに特定の個人を識別する情報及び知的所有権を考慮して作成し、行政により公開された資料(紙及び電子媒体によるもの)の両</p>	<p>文書依頼時の提供資料に規定した試験実施計画書(案)の骨子を追加した。</p> <p>用語の変更(法改正対応)</p>

<p style="text-align: center;">現行 (2001.4.1)</p>	<p style="text-align: center;">改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)</p>	<p style="text-align: center;">備考</p>
<p>公開された資料(紙及び電子媒体によるものの両方を含む)</p> <p>(10) 公表 学会又は学会に準ずる公開講演会における発表及び 学術専門誌等の刊行物への掲載</p>	<p>方を含む)</p> <p>(11) 公表 学会又は学会に準ずる公開講演会における発表及び 学術専門誌等の刊行物への掲載</p>	
<p>3. 対照薬の選定等</p> <p>(1) 依頼会社は、比較試験の目的等を慎重に検討し、適切な対照薬を選定する。</p> <p>(2) 依頼会社は、対照薬の開発努力等に敬意を表し、先発会社又はそれに準ずる会社を提供会社として選定する。</p> <p>(3) 依頼会社は、対照薬に該当する医薬品を市場から購入し、無断で対照薬として用いることを厳に慎むべきである。</p>	<p>3. 対照薬の選定等</p> <p>(1) 依頼会社は、比較試験の目的等を慎重に検討し、適切な対照薬を選定する。</p> <p>(2) 依頼会社は、先発会社又はそれに準ずる会社を提供会社として選定する。</p> <p>(3) <u>依頼会社は、提供会社からの提供可否の判断に基づき対照薬を入手する。</u> <u>提供会社から提供を受けられない場合は、依頼会社は本申し合わせ以外の方法も含めて対応を検討する。</u></p>	<p>依頼会社は、現行と同様に、まずは先発会社又はそれに準じる会社に申し入れる。</p> <p>提供が受諾されない場合は、他の方法により対照薬を調達することも可能であることを明記した。</p>
<p>4. 対照薬の提供依頼及び譲受の手順</p> <p>(1) 依頼会社は、下記資料を添付し、提供会社に文書で対照薬の提供を依頼する。</p> <p>① 被験薬の概要書等 ② 試験実施計画書(案)等 ③ 対照薬の必要量及びその算定根拠に関する資料</p> <p>なお、上記資料①及び②は、比較試験の依頼に際して医療機関に提供する資料と同程度の内容を含むものとする。</p> <p>(2) 提供会社は、依頼会社から提出された資料の翻訳が</p>	<p>4. 対照薬の提供依頼及び譲受の手順</p> <p>(1) 依頼会社は、下記資料を添付し、提供会社に文書で対照薬の提供を依頼する。</p> <p>① <u>対照薬の選定理由</u> ② 対照薬の必要量及びその算定根拠に関する資料 ③ 試験実施計画書(案)の<u>骨子</u> ④ 被験薬の概要書等</p> <p>(2) 提供会社は、依頼会社から提出された資料の翻訳が</p>	<p>文書依頼を早く実施できるように依頼時の提出資料を見直した。</p> <p>「対照薬の選定理由」は提供可否判断のために必須であり、追記した。試験実施計画書(案)は、全文ではなく、骨子での依頼を可能とした。</p> <p>依頼時の添付資料を、試験実施計画書(案)の骨子とするため、削除。</p>

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p>必要な場合には、4. (1) の依頼を受理してから 1 週間以内に依頼会社に翻訳を依頼する。依頼会社は、当該資料の翻訳を行い、提供会社に提出する。</p> <p>(3) 提供会社は、依頼会社から提出された資料に対して意見又は質問がある場合には、4. (1) の依頼 (資料の翻訳を依頼した場合は、翻訳された資料) を受理してから 1 ヶ月以内に、それらを一括して依頼会社に文書で提出する。依頼会社は、提供会社の意見又は質問に対する回答を文書で提出する。</p> <p>(4) 提供会社は、4. (3) の回答に対して更なる意見又は質問がある場合には、回答を受理してから 2 週間以内に依頼会社に文書で申し入れる。依頼会社は、提供会社の意見又は質問に対する回答を文書で提出する。</p> <p>(5) 提供会社は、4. (3) または 4. (4) の回答を受理してから 1 ヶ月以内に、対照薬を提供するか否かを依頼会社に文書で回答する。提供を拒否する場合には、その理由を提示する。なお、提供会社は、対照薬の選定理由及び試験実施計画書 (案) 等が倫理的及び科学的に妥当と考えられる場合には、対照薬の提供を拒まないものとする。</p>	<p>必要な場合には、4. (1) の依頼を受理してから 1 週間以内に依頼会社に翻訳を依頼する。依頼会社は、当該資料の翻訳を行い、提供会社に提出する。</p> <p>(3) 提供会社は、依頼会社から提出された資料に対して意見又は質問がある場合には、4. (1) の依頼 (資料の翻訳を依頼した場合は、翻訳された資料) を受理してから 1 ヶ月以内に、それらを一括して依頼会社に文書で提出する。依頼会社は、提供会社の意見又は質問に対する回答を文書で提出する。</p> <p>(4) 提供会社は、4. (3) の回答に対して更なる意見又は質問がある場合には、回答を受理してから 2 週間以内に依頼会社に文書で申し入れる。依頼会社は、提供会社の意見又は質問に対する回答を文書で提出する。</p> <p><u>(5) 提供会社は、依頼会社からの文書依頼(資料の翻訳を依頼した場合は、翻訳された資料)を受理してから 2 ヶ月以内に提供可否の意思及び提供する場合の提供予定時期を依頼会社へ文書で回答する。</u> <u>提供会社は、対照薬の選定理由及び試験実施計画書(案)の骨子に関する倫理的及び科学的見地からの検討を基本に行う。提供を拒否する場合は、その理由を依頼会社に提示する。</u></p> <p><u>上記の提供可否の文書回答に基づいて、対照薬の提供予定時期に向けた提供及び譲受の手順を遂行する。</u></p>	<p>提供会社が対照薬の提供可否の判断及び提供予定時期を早期に宣言する手順を新たに規定した。</p> <p>意思決定に必要な期間は 2 ヶ月とした。</p>

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p>(6) 提供会社が対照薬の提供を決定次第、依頼会社と提供会社は、対照薬の提供及び譲受並びに比較試験成績の取扱いに関する両社間の合意事項を文書（覚書）で確認する。有害事象が発生した場合の依頼会社から提供会社へ伝達する内容、伝達手順、伝達期限等の詳細については、両社の合意事項を文書で確認する。</p> <p>なお、対照薬と同一成分の医薬品に係る緊急安全性情報の配布、製品回収等の措置が講じられた場合の提供会社から依頼会社への情報の伝達手順の詳細についても、両社で確認する。</p> <p>(7) 依頼会社は、覚書締結後に試験実施計画書（案）等を大幅（例えば、治験の目的、治験デザイン、症例数、評価方法）に変更する場合には、直ちに提供会社に文書でその内容を提出し、提供会社の文書による了承を得るものとする。なお、提供会社は意見又は質問がある場合には、依頼会社から文書が提出されて2週間以内に、文書で依頼会社に申し入れる。</p> <p>(8) 依頼会社は、試験実施計画書（案）等が確定次第すみやかにその試験実施計画書等を提供会社に提出する。</p> <p>(9) 提供会社は、4. (6) の覚書締結後（ただし試験実施計画書（案）等が大幅に変更された場合は依頼会社から（8）の試験実施計画書等を受領後）、可能な限り2ヵ月以内に対照薬を提供する。なお、提供会社は、対照薬が承認された方法又は治験薬 GMP に準</p>	<p>(6) <u>対照薬の提供及び譲受に先立ち</u>、依頼会社と提供会社は、対照薬の提供及び譲受並びに比較試験成績の取扱いに関する両社間の合意事項を文書（覚書）で確認する。有害事象が発生した場合の依頼会社から提供会社へ伝達する内容、伝達手順、伝達期限等の詳細については、両社の合意事項を文書で確認する。</p> <p>なお、対照薬と同一成分の医薬品に係る<u>安全性情報</u>の提供会社から依頼会社への伝達手順の詳細についても、両社で確認する。</p> <p>(7) 依頼会社は、覚書締結後に試験実施計画書（案）の<u>骨子</u>を大幅（例えば、試験の目的、試験デザイン、症例数、評価方法）に変更する場合には、直ちに提供会社に文書でその内容を提出し、<u>対照薬の提供及び譲受について提供会社と協議する</u>ものとする。</p> <p>(8) 依頼会社は、試験実施計画書等が確定次第すみやかに提供会社に提出する。</p> <p>(9) 提供会社は、4. (6) の覚書締結後（ただし試験実施計画書（案）の<u>骨子</u>が大幅に変更された場合を除く）、<u>予め合意した提供予定時期</u>に対照薬を提供する。なお、提供会社は、対照薬が承認された方法又は治験薬GMPに準拠して製造（輸入）され、製造<u>販売承認</u></p>	<p>表現の変更</p> <p>伝達対象は安全性に係る別途の覚書で具体的に示すので、申し合わせ本文では削除。</p> <p>試験実施計画書（案）の骨子にて提供可否及び提供予定時期を判断するため、骨子の大幅な変更は交渉の前提が変わることになり、両社の協議を行う。</p> <p>表現の変更</p> <p>文書依頼から2ヵ月以内に提供予定時期を両社で合意しており、覚書締結から対照薬提供までの期間の規定は削除。 用語の変更（法改正対応）</p>

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p>抛して製造（輸入）され、製造（輸入）承認規格又は両者間で事前に合意された品質を有することを保証する。</p>	<p>規格又は両者間で事前に合意された品質を有することを保証する。</p>	
<p>5. 対照薬の提供価格</p> <p>対照薬の提供は原則として有償とする。提供会社において有形無形の負担が相当に生じることを考慮し、提供価格は対照薬の薬価基準を参考の上、提供会社と依頼会社が協議して決定する。</p>	<p>5. 対照薬の提供価格</p> <p>対照薬の提供は原則として有償とする。提供会社において有形無形の負担が相当に生じることを考慮し、提供価格は対照薬の薬価基準を参考の上、提供会社と依頼会社が協議して決定する。</p>	
<p>6. 比較試験成績の取扱い</p> <p>(1) 試験終了後の比較試験成績の概略</p> <p>① 依頼会社は、比較試験の終了（例えば、キーコード開封）2週間以内に比較試験成績の概略（例えば、キーコード開封時の集計解析結果、対照薬の有害事象情報）を記載した文書を提供会社に提出する。</p> <p>② 依頼会社は、提供会社から追加資料の要求を受けた場合には、誠意をもってこれに応じるものとする。提供会社は、常識的な範囲の資料を要求するものとし、症例報告書の写し等は要求しない。ただし、比較試験において対照薬で発生した重篤な有害事象、もしくは提供会社が規制当局に報告義務が生じる有害事象がある場合はこの限りでない。</p> <p>(2) 比較試験成績の詳細</p> <p>依頼会社は、承認申請等に先立ち試験実施計画書に記載されている主要な解析結果（たとえば、公表文献、申請資料概要に記す程度の内容）及び症例の取扱いを記載した資料並びに症例一覧表、副作用（又</p>	<p>6. 比較試験成績の取扱い</p> <p>(1) 試験終了後の比較試験成績の概略</p> <p>① 依頼会社は、比較試験の終了（例えば、キーコード開封）2週間以内に比較試験成績の概略（例えば、キーコード開封時の集計解析結果、対照薬の有害事象情報）を記載した文書を提供会社に提出する。</p> <p>② 依頼会社は、提供会社から追加資料の要求を受けた場合には、誠意をもってこれに応じるものとする。提供会社は、常識的な範囲の資料を要求するものとし、症例報告書の写し等は要求しない。ただし、比較試験において対照薬で発生した重篤な有害事象、もしくは提供会社が規制当局に報告義務が生じる有害事象がある場合はこの限りでない。</p> <p>(2) 比較試験成績の詳細</p> <p>依頼会社は、承認申請等に先立ち試験実施計画書に記載されている主要な解析結果として比較試験の総括報告書のsynopsis及び症例の取扱いを記載した資料並びに症例一覧表、有害事象一覧表を提供会社に</p>	<p>試験実施計画書の内容は既に検討済みであるため、試験実施計画書に基づく結果の確認として総括報告書の synopsis を提出する。</p>

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p>は有害事象) 一覧表を提供会社に提出する。なお、その他の資料 (電子データも含む) の提出については、両者間で協議の上、決定する。</p> <p>(3) 学会、学術専門誌等での公表</p> <p>① 依頼会社は、比較試験成績を公表する場合には、公表内容を記載した文書を事前に提供会社に提出し、提供会社の文書による了承を得るものとする。提供会社は、かかる文書の翻訳が必要な場合には、公表内容確認の依頼を受けた後 1 週間以内に依頼会社に翻訳の依頼を行う。なお、依頼会社は学会等への公表、学術専門誌等への掲載等に関する事前の了承を求めるに当たっては、それらの公表等の申込みないし公表内容提出期限の少なくとも 1 ヶ月前までに提供会社に申し出なければならない。提供会社は当該申し入れに可能な限り協力する。</p> <p>② 提供会社は、6. (3) の ①の文書又はその翻訳を受理してから 1 ヶ月以内に、公表内容に対する意見又は質問を依頼会社に文書で回答する。</p> <p>③ 依頼会社は、6. (3) の ②の意見又は質問に対する回答を提供会社に文書で提出する。</p> <p>(4) 承認資料概要</p> <p>① 行政による承認資料概要の公開に先立ち、依頼会社は当該資料の比較試験成績部分を提供会社に提出する。</p> <p>② 提供会社は、個人を特定する情報及び知的所有権等企業秘密に係わる事項についてマスキング等を申し入れることができ、依頼会社より比較試験成績部分を受理してから 1 週間以内に当該個所について依頼</p>	<p>提出する。</p> <p>(3) 学会、学術専門誌等での公表</p> <p>① 依頼会社は、比較試験成績を公表する場合には、公表内容を記載した文書を事前に提供会社に提出する。提供会社は、かかる文書の翻訳が必要な場合には、公表内容の<u>受理</u>後 1 週間以内に依頼会社に翻訳の依頼を行う。なお、依頼会社は学会等への公表、学術専門誌等への掲載等に当たっては、それらの公表等の申込みないし公表内容提出期限の少なくとも 1 ヶ月前までに提供会社に<u>提出</u>しなければならない。提供会社は<u>比較試験成績の公表</u>に可能な限り協力する。</p> <p>② 提供会社は、<u>公表内容に意見又は質問がある場合は</u>、6. (3) の ①の文書又はその翻訳を受理してから 1 ヶ月以内に依頼会社に文書で<u>照会</u>する。</p> <p>③ 依頼会社は、<u>提供会社から</u>6. (3) の ②の意見又は<u>質問を受けた場合は公表前に</u>回答を文書で提出する。</p> <p>(4) 承認資料概要</p> <p>① 行政による承認資料概要の公開に先立ち、依頼会社は当該資料の比較試験成績部分を提供会社に提出する。</p> <p>② 提供会社は、個人を特定する情報及び知的所有権等企業秘密に係わる事項についてマスキング等を申し入れることができ、依頼会社より比較試験成績部分を受理してから 1 週間以内に当該個所について依頼</p>	<p>提供会社は試験実施計画書の内容については検討済みであるため、公表内容の事前連絡とした。</p> <p>表現の変更</p> <p>表現の変更</p>

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p>会社に文書で申し入れる。</p> <p>③ 依頼会社は、6. (4) の②の文書による申し入れに対して文書で回答する。</p> <p>④ 情報公開のために承認資料概要以外の情報を行政により要求された場合は、①～③を準用する。</p> <p>(5) 試験成績の利用 依頼会社及び提供会社は、公表された6. (3) と6. (4) の目的以外に試験成績を用いる場合、事前に相手方の文書による了承を得るものとする。ただし、下記の場合はこの限りでない。</p> <p>① 依頼会社が、比較試験成績の全部又は一部を国内外における製造(輸入)承認申請、承認事項の一部変更承認申請、薬価基準収載申請又は再審査・再評価申請に用いる場合</p> <p>② 依頼会社又は提供会社が、公表・公開された比較試験成績の全文をそのままの形で用いる場合</p> <p>③ 提供会社が、公表・公開された比較試験成績の全部又は一部を対照薬の国内外における承認・申請等に用いる場合</p> <p>なお、依頼会社又は提供会社が試験成績の一部を使用するに当たっては、下記の資料で求められている範囲とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療用医薬品製品情報概要記載要領 ・ 医療用医薬品専門誌(紙) 広告作成要領 ・ 医療用医薬品添付文書作成の手引き ・ 医薬品インタビューフォーム作成の手引き 	<p>会社に文書で申し入れる。</p> <p>③ 依頼会社は、6. (4) の②の文書による申し入れに対して文書で回答する。</p> <p>④ 情報公開のために承認資料概要以外の情報を行政により要求された場合は、①～③を準用する。</p> <p>(5) 試験成績の利用 依頼会社及び提供会社は、公表された6. (3) と6. (4) の目的以外に試験成績を用いる場合、事前に相手方の文書による了承を得るものとする。ただし、下記の場合はこの限りでない。</p> <p>① 依頼会社が、比較試験成績の全部又は一部を国内外における製造<u>販売</u>承認申請、承認事項の一部変更承認申請、薬価基準収載申請又は再審査・再評価申請に用いる場合</p> <p>② 依頼会社又は提供会社が、公表・公開された比較試験成績の全文をそのままの形で用いる場合</p> <p>③ 提供会社が、公表・公開された比較試験成績の全部又は一部を対照薬の国内外における承認・申請等に用いる場合</p> <p>④ 依頼会社又は提供会社が試験成績の一部を<u>医療用医薬品製品情報概要、医療用医薬品専門誌(紙) 広告、医療用医薬品添付文書、及び医薬品インタビューフォームに正確に使用する</u>場合。なお、<u>記載内容は</u>下記の資料に基づくものとする。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療用医薬品製品情報概要記載要領 ・ 医療用医薬品専門誌(紙) 広告作成要領 ・ 医療用医薬品添付文書作成の手引き ・ 医薬品インタビューフォーム作成の手引き 	<p>用語の変更 (法改正対応)</p> <p>比較試験成績の一部を製品情報概要等に正確に記載する場合、両社の事前了承を不要とした。</p>

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p>7. その他の事項</p> <p>(1) 依頼会社は、提供を受けた対照薬を、当該比較試験以外の目的に使用してはならない。</p> <p>(2) 提供会社は、4. (1) に掲げる資料その他依頼会社から提出された資料を、本申し合わせに係る対照薬の提供以外の目的に使用してはならない。</p> <p>(3) その他の事項については本申し合わせの趣旨に則り、依頼会社及び提供会社間で誠意をもって協議し、取り決めるものとする。</p> <p>(4) 本申し合わせは平成 13 年 4 月 1 日より実施する。</p>	<p>7. その他の事項</p> <p>(1) 依頼会社は、提供を受けた対照薬を、当該比較試験以外の目的に使用してはならない。</p> <p>(2) 提供会社は、4. (1) に掲げる資料その他依頼会社から提出された資料を、本申し合わせに係る対照薬の提供以外の目的に使用してはならない。</p> <p>(3) その他の事項については本申し合わせの趣旨に則り、依頼会社及び提供会社間で誠意をもって協議し、取り決めるものとする。</p> <p>(4) 本申し合わせは平成 17 年 11 月 1 日より実施する。</p>	

新旧対照表

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p>付. 覚書の例</p> <p>覚書には、依頼会社、提供会社間で協議し合意した結果が記述されるべきであり、以下は参考としての例示である。</p> <p style="text-align: center;">覚 書</p> <p>A株式会社(以下、「甲」という。)とB株式会社(以下、「乙」という。)とは、乙が製造(輸入)承認取得を目的として行う被験薬〇〇〇(以下、「本被験薬」という。)の比較試験：〇〇〇〇〔治験実施計画書番号：〇〇〇〇〇〕(以下、「本試験」という。)の対照薬として、甲より 対照薬名 及び 対照薬名 のプラセボ(以下、併せて「本提供薬」という。)の提供を受けるに当たり、次のとおり合意した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 甲は、本提供薬 (対照薬名 〇〇錠、 対照薬名 のプラセボ〇〇錠) を、本覚書締結後〇〇ヵ月以内に乙に提供する。 2. 乙は、本試験の治験実施計画書、同意説明文書及び症例報告書様式を甲に提出する。乙は、治験実施計画書の内容に大幅な変更を加える必要が生じた場合、その変更の内容につき甲の文書による了承を得るものとする。 3. 甲は、本提供薬の品質が甲の製造(輸入)承認された規格又は甲乙の事前協議において合意した規格に適合 	<p>付. 覚書の例</p> <p>覚書には、依頼会社、提供会社間で協議し合意した結果が記述されるべきであり、以下は参考としての例示である。</p> <p style="text-align: center;">覚 書</p> <p>A株式会社(以下、「甲」という。)とB株式会社(以下、「乙」という。)とは、乙が製造販売承認取得を目的として行う被験薬〇〇〇(以下、「本被験薬」という。)の比較試験：〇〇〇〇〔治験実施計画書番号：〇〇〇〇〇〕(以下、「本試験」という。)の対照薬として、甲より 対照薬名 及び 対照薬名 のプラセボ(以下、併せて「本提供薬」という。)の提供を受けるに当たり、次のとおり合意した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 甲は、本提供薬 (対照薬名 〇〇錠、 対照薬名 のプラセボ〇〇錠) を、<u>甲乙間で別途合意された予定時期までに乙に提供する。</u> 2. 乙は、本試験の試験実施計画書、同意説明文書及び症例報告書様式が確定次第すみやかに甲に提出する。乙は、試験実施計画書(案)の骨子を大幅に変更する場合には、直ちに甲に文書でその内容を提出し、対照薬の提供及び譲受について甲と協議するものとする。 3. 甲は、本提供薬の品質が甲の製造販売承認された規格又は甲乙間で事前に合意された規格に適合することを保 	<p>用語の変更 (法改正対応)</p> <p>対照薬の提供時期は文書依頼から2ヵ月以内の合意に基づく。</p> <p>試験実施計画書(案)の骨子にて提供可否及び提供予定時期を判断する。骨子の大幅な変更は交渉の前提が変わることになり、両社の協議を行う。</p> <p>表現の変更</p>

<p style="text-align: center;">現行 (2001.4.1)</p>	<p style="text-align: center;">改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)</p>	<p style="text-align: center;">備考</p>
<p>することを保証し、本提供薬の提供時に、その試験成績書を添付する。甲は、第三者機関での製剤試験に必要な本提供薬の規格及び試験方法並びに標準品を提供する。</p> <p>4. 甲が乙に提供する本提供薬の価格は、対照薬名 1錠当たり△△円、対照薬名 のプラセボ 1錠当たり△△円とする。</p> <p>5. 乙は、本提供薬と引き換えに、甲に代金を支払う。</p> <p>6. 乙は、本提供薬を、本試験のみに使用するものとし、それ以外の目的に使用、又は第三者に転売・譲渡してはならない。</p> <p>7. 甲は、乙より提供された治験実施計画書その他関連資料を、本提供薬の提供以外の目的に使用してはならない。</p> <p>8. 乙は、本試験により得られた成績（以下、「本成績」という。）を、本試験終了後遅滞なく文書で甲に報告する。なお、乙が甲に報告する成績の内容と報告方法については別途協議し決定する。</p> <p>9. 乙は、本試験において有害事象が発生した場合、直ちにその内容を文書で甲に報告する。なお、情報伝達の内容、方法及び期限等については、甲乙間で別途協議し決定する。</p> <p>10. 甲は、本試験の実施に影響を及ぼすと考えられる、国内外で市販されている対照薬と同一成分の医薬品に係る緊急安全性情報の配布、製品回収等の措置を講じた場合、直ちにその内容を文書で乙に報告する。なお、情報伝達の方法と期限等については、甲乙間で別途協議し決定する。</p>	<p>証し、本提供薬の提供時に、その試験成績書を添付する。</p> <p>4. 甲が乙に提供する本提供薬の価格は、対照薬名 1錠当たり△△円、対照薬名 のプラセボ 1錠当たり△△円とする。</p> <p>5. 乙は、本提供薬と引き換えに、甲に代金を支払う。</p> <p>6. 乙は、本提供薬を、本試験のみに使用するものとし、それ以外の目的に使用、又は第三者に転売・譲渡してはならない。</p> <p>7. 甲は、乙より提供された試験実施計画書その他関連資料を、本提供薬の提供以外の目的に使用してはならない。</p> <p>8. 乙は、本試験により得られた成績（以下、「本成績」という。）を、本試験終了後遅滞なく <u>総括報告書の synopsis</u>により甲に報告する。</p> <p>9. 乙は、本試験において有害事象が発生した場合、直ちにその内容を文書で甲に報告する。なお、情報伝達の内容、方法及び期限等については、甲乙間で別途協議し決定する。</p> <p>10. 甲は、<u>対照薬と同一成分の医薬品に係る安全性情報のうち</u>、本試験の実施に影響を及ぼすと考えられる<u>重要な安全性情報を</u>直ちに文書で乙に報告する。なお、<u>情報内容や伝達の方法と期限等</u>については、甲乙間で別途協議し決定する。</p>	<p>第三者機関での製剤試験は必要に応じて実施することとし、標準的な覚書様式からは削除する。</p> <p>試験成績の報告は国際的な治験情報の登録と開示に関する共同指針に合わせて、ICH E3 ガイドライン（総括報告書の構成と内容）の synopsis とする。</p> <p>試験の実施に影響を及ぼす安全性情報は、安全性に係る別途の覚書で具体的に規定することとする。</p>

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p>1 1. 乙は、本成績を何らかの理由で公表する場合、その内容を記載した文書を事前に甲に提出し、甲の文書による了承を得るものとする。なお、甲は、不当に当該了承を留保しないものとする。</p> <p>1 2. 行政による承認資料概要の公開に先立ち、乙は当該資料の本試験成績部分を甲に提出する。甲は個人を特定する情報及び知的所有権等企業秘密にかかわる事項についてのマスキング等を文書で申し入れることができる。なお、甲は、乙からの当該資料入手後1週間以内にマスキング個所について文書で回答するものとする。</p> <p>1 3. 甲及び乙は、本成績を使用する場合、相手方の事前の書面による了承を得るものとする。ただし、次の各号の場合はこの限りではない。</p> <p>① 乙が、本成績の全部又は一部を、本被験薬の国内外における製造(輸入)承認申請、承認事項の一部変更承認申請、薬価基準収載申請又は再審査・再評価申請に用いる場合</p> <p>② 甲又は乙が、公表・公開された本成績の全文をそのままの形で用いる場合</p> <p>③ 甲が、公表された本成績の全部又は一部を、対照薬名の国内外における再審査・再評価申請等に用いる場合</p>	<p>1 1. 乙は、本成績を何らかの理由で公表する場合、その内容を記載した文書を事前に<u>甲に提出する</u>。なお、甲は<u>比較試験成績の公表に可能な限り協力</u>する。</p> <p>1 2. 行政による承認資料概要の公開に先立ち、乙は当該資料の本試験成績部分を甲に提出する。甲は個人を特定する情報及び知的所有権等企業秘密にかかわる事項についてのマスキング等を文書で申し入れることができる。なお、甲は、乙からの当該資料入手後1週間以内にマスキング個所について文書で回答するものとする。</p> <p>1 3. 甲及び乙は、本成績を使用する場合、相手方の事前の書面による了承を得るものとする。ただし、次の各号の場合はこの限りではない。</p> <p>① 乙が、本成績の全部又は一部を、本被験薬の国内外における製造<u>販売</u>承認申請、承認事項の一部変更承認申請、薬価基準収載申請又は再審査・再評価申請に用いる場合</p> <p>② 甲又は乙が、公表・公開された本成績の全文をそのままの形で用いる場合</p> <p>③ 甲が、公表された本成績の全部又は一部を、対照薬名の国内外における再審査・再評価申請等に用いる場合</p> <p>④ <u>甲又は乙が試験成績の一部を医療用医薬品製品情報概要、医療用医薬品専門誌(紙)広告、医療用医薬品添付文書、及び医薬品インタビューフォームに正確に使用する場合。なお、記載内容は下記の資料に基づくものとする。</u></p>	<p>提供会社は試験実施計画書の内容について合意しているため、公表内容の事前連絡とした。 併せて表現の修正。</p> <p>用語の変更 (法改正対応)</p> <p>比較試験成績の一部を左記資料に正確に記載する場合、相手方の事前了承を不要とした。</p>

現行 (2001.4.1)	改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)	備考
<p>1 4. 甲及び乙は、互いに相手方の文書による事前の了承を得た場合を除いて、本試験により知り得た公表されていない知見及び情報、並びに関連資料等を第三者に開示・漏洩してはならない。</p> <p>ただし、甲の関連会社（△△会社、××会社）及び乙の関連会社（△×会社、×△会社）に開示する場合はこの限りではないが、その場合、開示する当事者は、当該会社に対し本項と同様の秘密保持義務を課すものとする。</p> <p>1 5. 本試験の実施中に被験者に万一健康被害が発生した場合は、乙がその責任と負担において一切の処理解決にあたるものとし、甲及び甲の関連会社は一切の責任を負わないものとする。</p> <p>ただし、当該健康被害が第3項において甲が保証する本提供薬の品質規格に適合しないことに起因する場合は、この限りではない。</p> <p>1 6. 本覚書に定めない事項又は本覚書各項の解釈について疑義が生じたときは、甲乙それぞれ誠意を持って協議の上決定することとする。</p> <p>以上、合意の証として本覚書2通を作成し、甲乙記名押印の上、各1通を保有する。</p> <p>年 月 日</p>	<p>・<u>医療用医薬品製品情報概要記載要領</u></p> <p>・<u>医療用医薬品専門誌(紙)広告作成要領</u></p> <p>・<u>医療用医薬品添付文書作成の手引き</u></p> <p>・<u>医薬品インタビューフォーム作成の手引き</u></p> <p>1 4. 甲及び乙は、互いに相手方の文書による事前の了承を得た場合を除いて、本試験により知り得た公表されていない知見及び情報、並びに関連資料等を第三者に開示・漏洩してはならない。</p> <p>ただし、甲の関連会社（△△会社、××会社）及び乙の関連会社（△×会社、×△会社）に開示する場合はこの限りではないが、その場合、開示する当事者は、当該会社に対し本項と同様の秘密保持義務を課すものとする。</p> <p>1 5. 本試験の実施中に被験者に万一健康被害が発生した場合は、乙がその責任と負担において一切の処理解決にあたるものとし、甲及び甲の関連会社は一切の責任を負わないものとする。</p> <p>ただし、当該健康被害が第3項において甲が保証する本提供薬の品質規格に適合しないことに起因する場合は、この限りではない。</p> <p>1 6. 本覚書に定めない事項又は本覚書各項の解釈について疑義が生じたときは、甲乙それぞれ誠意を持って協議の上決定することとする。</p> <p>以上、合意の証として本覚書2通を作成し、甲乙記名押印の上、各1通を保有する。</p> <p>年 月 日</p>	

<p style="text-align: center;">現行 (2001.4.1)</p>	<p style="text-align: center;">改訂後 (下線のゴシックが追加/変更箇所)</p>	<p style="text-align: center;">備考</p>
<p>甲 会社名 所在地 代表者名 印</p> <p>乙 会社名 所在地 代表者名 印</p>	<p>甲 会社名 所在地 代表者名 印</p> <p>乙 会社名 所在地 代表者名 印</p>	

別添3. 対照薬提供・譲受に係る安全性情報の覚書の例示案

対照薬の提供・譲受に関する覚書において、両社間で「別途協議して決定する」ことになっている比較試験における有害事象情報の伝達と、比較試験の実施に影響を及ぼす対照薬に関する安全性情報の伝達について、覚書の例示案を作成した。

依頼事例、提供事例のアンケート調査において、覚書内容を合意する上で苦慮した事項としても取り上げられている。対照薬提供・譲受の覚書手続きの円滑な実施のために、本TF内の事例に基づいて検討した安全性情報の取扱いに関する覚書例示案が活用されれば幸いである。

付．覚書の例

覚書には、依頼会社、提供会社間で協議し合意した結果が記述されるべきであり、以下は参考としての例示である。

対照薬の安全性情報伝達に関する覚書

A 株式会社（以下、「甲」という。）と B 株式会社（以下、「乙」という。）とは、乙が製造販売承認取得を目的として行う被験薬〇〇〇の比較試験：〇〇〇〇〇〔治験実施計画書番号：〇〇〇〇〇〕（以下、「本試験」という。）の対照薬として、甲より「対照薬名」及び「対照薬名」のプラセボ（以下、併せて「本提供薬」という。）の提供を受けるに当たり、〇年〇月〇日付で甲乙間で合意した覚書第〇条及び〇条に規定された安全性情報伝達に関して、次のとおり合意する。

第 1 条（用語の定義）

本覚書に使用される次の各号の用語は、以下のとおり定義される。

- (1) 「有害事象」とは、本提供薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、本提供薬との因果関係の有無を問わない。
- (2) 「重篤な有害事象」とは、有害事象のうち以下に該当するものをいう。
 - イ．死亡
 - ロ．死亡につながるおそれのある症例
 - ハ．治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる症例
 - ニ．障害（日常生活に支障を来す程度に機能不全の発現を示すもの）
 - ホ．障害につながるおそれのある症例
 - ヘ．イ．～ホ．に掲げる症例に準じて重篤である症例
 - ト．後世代における先天性の疾病または異常

第 2 条（安全性情報の取り扱い）

(1) 重篤な有害事象

本試験中に重篤な有害事象が発生し、キーコード（エマージェンシーキーを含む）の開封により本提供薬の実薬群であることが判明した場合、乙は開封後◆営業日以内に入手した情報について甲に報告する。

なお、乙が前段記載の重篤な有害事象の追加情報を入手した場合、あるいは甲が当該重篤な有害事象の評価に必要な追加情報を乙に求め、乙がこれを入手した場合、乙は、追加情報入手後◆営業日以内に、甲に報告する。

(2) 非重篤な有害事象（有害事象のうち重篤な有害事象を除いたもの）

本提供薬の実薬群における非重篤な有害事象について、乙はキーコード開封後◆営業日以内に、症例一覧（ラインリスト：「性別」「年齢」「有害事象名」「有害事象発現年月日」「重症度」「因果関係の有無」「転帰」等を記載）を作成し、甲に報告する。

なお、乙が前段記載の非重篤な有害事象のラインリスト項目等の追加情報を入手した場合、あるいは甲が当該非重篤な有害事象の評価に必要な追加情報を乙に求め、乙がこれを入手した場合、乙は、追加情報入手後◆営業日以内に甲に報告する。

(3) その他本試験に影響を及ぼすと考えられる重要な安全性情報

甲は、本提供薬と同一成分の医薬品に係る安全性情報のうち、重要な安全性情報については直ちに文書で乙に報告する。

重要な安全性情報とは、緊急安全性情報のうち本試験の実施に影響を及ぼすと考えられるもの、および安全性確保のための製品回収等の措置などをいう。

第3条 (連絡担当者)

両者間の当該安全性情報交換は、別紙の連絡担当者間で行う。

第4条 (有効期間)

本覚書の有効期間は、本覚書締結日より本試験が完了または中止された日までとする。ただし、それ以降において本試験に関連した情報交換の必要性が生じた場合は、甲乙間で別途検討することとする。また、乙は、甲に対して、本試験が完了または中止された旨を速やかに、文書により連絡する。

第5条 (協議内容)

本覚書に規定のない事項または本覚書の各条項の解釈に疑義が生じた場合は、甲及び乙は、誠意をもって協議のうえ、これを解決する。

本覚書締結の証として、本書2通を作成し、甲乙それぞれ記名捺印のうえ、各1通を保有する。

平成 年 月 日 (締結日)

甲

印

乙

印

別添4. 欧米の対照薬の実状調査

1. 欧米での対照薬の調達方法に関するアンケート調査

外資系企業4社に対して、欧米での比較臨床試験（実薬を対象とした DBT）における対照薬の入手状況と対応事例についてアンケート調査を行った。以下にその質問内容、調査結果の概略及び考察を示した。なお、回答にあたっては、複数回答を可とした。

(1) 調査結果概略

1) 対照薬(実薬)の調達を行う場合

【Q1】:

今までに実施した実薬対照の DBT 対照薬は、ブランド品（先発品）、ジェネリック品（後発品）いずれでしょうか。

1. ブランド品	4
2. ジェネリック品	3

DBT における対照薬（実薬）の調達を行う場合、ブランド品とジェネリック品の両方を使用したことがあると回答したのは3社、ブランド品のみ使用したことがあると回答したのは1社であった。

【Q2】:

対照薬（実薬）はどの様に入手していますか。

1. 市販品を市場から購入	4
1-a. 卸	4
1-b. その他	2
2. 市販品の承認取得会社から入手（購入）	2
3. ジェネリック品会社から入手（購入）	2
4. 自社／外注で製造	1

対照薬（実薬）の入手方法に関しては、4社とも市販品を市場から購入しており、その購入先はいずれも卸からであった。卸以外の購入先としては、小売薬局または Packaging CRO から購入している事例がそれぞれ1社ずつあった。

市場からの購入以外の方法としては、市販品の承認取得会社（以下、MAH（Marketing Authorization Holder）という）またはジェネリック品会社から入手した事例が2社ずつあり、

自社／外注製造を行った事例も 1 社でみられた。

【Q3】:

市場から購入の場合、MAH／ジェネリック品会社へは何らかの対応をしていますか。

1. 特に対応せず	4
2. 使用する旨を連絡する (→MAH／ジェネリック品会社へ連絡する理由は何ですか。)	1
2-a. プラセボが必要な場合	1
3. 試験終了後、比較試験結果の情報伝達を行う	0

市場から対照薬(実薬)を購入した場合は、いずれの会社も事前または事後において MAH／ジェネリック品会社への連絡をしていなかった。1 社のみプラセボを必要とする場合に、使用する旨を連絡したとのことであった。

【Q4】:

市販品を MAH／ジェネリック品会社から入手(購入)の場合について、

- a) 入手時の方法はどの様に行いますか。
b) 入手の際、何か問題はありますか。

・ 4 a)

1. 文書等での提供(購入)依頼により入手可能	2
2. その他	0

市販品を MAH／ジェネリック品会社から入手する場合の方法は、2 社とも文書での提供依頼であった。

・ 4 b)

1. 特に問題なし	1
2. その他	3

MAH／ジェネリック品会社からの入手における問題点について 3 社が回答しているが、その内容は、「返答が遅い、プロトコルの変更要請、ジェネリック品会社における契約上の制限等の問題が時々起こる」、「プラセボあるいは市場で不足している商品を受け取ろう

とする場合には問題があるかもしれない」、「特に対照薬の売上げに影響がある時は、提供したがない」であった。

【Q5】:

入手した対照薬の品質確保はどの様に担保していますか。

1. 市販品として品質が確保されており、改めて品質確保は不要	4
2. MAH/ジェネリック品会社から品質試験結果を入手	2
3. 自社で品質確認の試験を実施	2
4. 第三者の試験機関で品質確認の試験を実施	0
5. その他	1

市場から購入した対照薬の品質確保に関しては、いずれの会社も市販品を購入した場合は品質が確保されており、改めて品質確認は不要と判断していた。しかしながら、1社の回答によれば、市販品を使用する場合、Trade mark が問題となることがあり、その場合には、自社で割付後適切な品質チェックをしているとのことであった。

一方、MAH/ジェネリック品会社から入手した場合は、2社が「MAH/ジェネリック品会社から品質試験結果を入手」または「自社で品質確認の試験を実施」と回答したが、「第三者の試験機関で品質確認の試験を実施」という回答はなかった。

1) 対照薬（実薬）の調達を行う場合のまとめ

欧米における対照薬（実薬）の調達においては、先発品・後発品関係なく市販品を購入するのが一般的であり、先発会社から対照薬の提供を受ける日本の実態との相違が確認された。

2) 対照薬(プラセボ)の調達を行う場合**【Q6】:**

対照薬のプラセボ製剤を使用する場合、どの様に調達されますか。

1. MAH/ジェネリック品会社に依頼し入手	2
2. 自社で製造	3
3. 外注で製造	3

対照薬(プラセボ)の調達を行う場合は、自社または外注で製造するケースが多かった。その他、MAH/ジェネリック品会社にプラセボ提供を依頼するケースも見られた。

2) 対照薬(プラセボ)の調達を行う場合のまとめ

今回の調査ではプラセボ調達回数や使用頻度について把握できていないが、MAH/ジェネリック品会社に依頼していたのは2社であったのに対し、いずれの会社においても自社あるいは外注で製造していると回答しており、日本におけるプラセボ調達の実態との違いが見られた。

3) 対照薬(プラセボ)の調達を行わない場合**【Q7】:**

対照薬のプラセボ製剤を使用しない場合、被験者投与時の製剤識別不能性の措置はどの様に行いますか。

1. 錠剤をカプセル封入 encapsulated 製剤	4
2. 対照薬の原薬を入手し自社/外注で製造	1
3. その他	0

対照薬（プラセボ）の調達を行わない場合、いずれの会社も、錠剤をカプセル封入することで製剤識別不能性を確保していた。そのうち1社は、対照薬の原薬を入手し、自社/外注で製造する場合もあると回答した。

【Q8】:

カプセル封入製剤、または原薬を入手し自社/外注で製造の場合、市販薬と対照薬との同等性の確認はどの様に行いますか。

1. 溶出試験のみ実施	4
2. ヒトでの BE 試験のみを実施	1
3. 溶出試験とヒト BE 試験の両方を実施	1
4. 特に対応せず	0

同等性の確認は、「溶出試験のみ実施」が2社、「溶出試験のみ実施、あるいはヒトでの BE 試験のみを実施」が1社、「溶出試験のみ実施、あるいは溶出試験とヒト BE 試験の両方」が1社であった。

3) 対照薬（プラセボ）の調達を行わない場合のまとめ

欧米においては、市販品をカプセル封入することによって、プラセボの調達を必要としない DBT の実態がうかがわれた。

4) 対照薬の MAH/ジェネリック品会社への対応

【Q9】:

DBT で発現した有害事象について、対照薬投与症例（開鍵後）の規制当局への報告はどのように行いますか。

1. 対照薬の MAH/ジェネリック品会社へ報告し、DBT の治験依頼者と対照薬の MAH/ジェネリック品会社が別々に規制当局へ報告	1
2. 対照薬の MAH/ジェネリック品会社へ報告し、MAH/ジェネリック品会社から規制当局へ報告	1
3. 対照薬の MAH/ジェネリック品会社へ報告し、DBT の治験依頼者が規制当局へ報告	1
4. 対照薬の MAH/ジェネリック品会社へ報告せず、DBT の治験依頼者が規制当局へ報告	1

DBT における対照薬症例で発現した有害事象の規制当局への報告に関し、先ず MAH/ジェネリック品会社へ報告する場合と報告しない場合がみられ、また、規制当局への報告についてもその対応を行うが、対応者については、治験依頼者が対応する場合、MAH/ジェネリック会社に報告してもらった場合、両社が報告する場合など様々なケースが回答として挙げられた。

【Q10】:

DBT 実施中に、対照薬とした市販品の自発報告の入手はどの様に行いますか。

1. 自発報告を MAH/ジェネリック品会社から入手し、DBT の安全性対応を検討 (→入手する情報は何か)	0
1-a. 重篤未知の副作用のみ	
1-b. 重篤な有害事象	
1-c. その他	
2. 規制当局の措置として、公表された場合に DBT の安全性対応を検討	1
3. 特に対応せず	1

対照薬とした市販品の自発報告の入手に関しては、「特に対応せず」が 1 社、「規制当局の措置として、公表された場合に DBT の安全性対応を検討」が 1 社であった。

【Q11】:

DBT の結果の利用について、DBT における対照薬のデータを添付文書（EU:SPC、US:PI）の臨床試験成績に記載するときに、MAH/ジェネリック品会社の了解が必要でしょうか。

1. 不要	2
2. 必要	0
(→どのような手順をとりますか。)	

DBT の結果の利用に関し、MAH/ジェネリック品会社への了解について、2社が「不要」と回答した。

4) 対照薬の MAH/ジェネリック品会社への対応のまとめ

提供・譲受の2社間における安全性情報の伝達や試験成績の利用については、日本の方が、契約に基づく取り決めによって厳しく管理されていると考えられた。

5) 対照薬のコストと入手までの時間

【Q12】:

対照薬（プラセボ含む）を MAH/ジェネリック品会社から入手する場合、その費用は、どのように算定されていますか。

1. 原価	2
2. 原価+人件費	0
3. その他	3

費用の算定に関する質問には、「原価」と回答したのは2社であり、その他の回答は「製造会社の示す見積り額をリクエストする」「per unit cost」「MAHからは入手しない」であった。

【Q13】:

対照薬（プラセボ含む）を MAH/ジェネリック品会社から入手する場合、通常どれくらいの期間を要しますか。

1. ～3ヵ月	1
2. ～6ヵ月	2
3. 6ヵ月以上	1

入手に要する期間としては、「～3ヵ月」と回答したのが1社、「～6ヵ月」と回答したのが1社、「～6ヵ月」または「6ヵ月以上」と回答したのが1社であった。

5) 対照薬のコストと入手までの時間のまとめ

MAH/ジェネリック品会社から入手が可能となった場合は、日本とほぼ同じぐらいの期間での入手が可能であると推測された。

6) 対照薬の提供依頼を受けた場合

【Q14】:

対照薬として貴社の市販薬の提供を依頼された場合、提供しますか。

1. 提供する	3
(→その場合の条件は何ですか)	
1-a. プロトコルを審査して、了解できること	1
1-b. プロトコルを入手できること	1
1-c. 営利的に影響がない	1
2. 提供しない	2
(→その理由は何ですか)	
2-a. あまり依頼されることはない	1
2-b. 営利的な理由	1

対照薬の提供を依頼された場合、「提供する」と回答したのは2社であり、その条件は、「プロトコルを審査して、了解できること」、「プロトコルを入手できること」であった。

一方、「提供しない」と回答したのは1社であり、理由としては「あまり依頼されることはない」とのコメントであった。

残りの1社は、「提供する」と「提供しない」の両方を回答され、それぞれの条件と理由は、「営利的に影響がない場合」「営利的な理由」であった。

6) 対照薬の提供依頼を受けた場合のまとめ

対照薬の提供依頼にあたり、プロトコルを審査する点は日本と同様であると考えられるが、プロトコル以外の資料については言及されていない。また、拒否する理由として営利的な理由を挙げられている点では、「提供会社は対照薬の選定理由及び試験実施計画書（案）等が倫理的及び科学的に妥当と考えられる場合は対照薬の提供は拒まない」とする日本の申し合わせとの相違がみられた。

7)その他

【Q15】:

DBT 以外の比較試験（例：臨床薬理試験）では、対照薬をどの様に入手していますか。

1. DBT と同様の対応	4
2. DBT と異なる対応	0

4 社の回答はすべて DBT 以外の比較試験においても DBT と同様の対応と回答しており、試験による違いはなかった。

【Q16】:

日本では、製薬協が定めた紳士協定により先発品を MAH より入手することになってい
ます。

- a) そのことについて知っていましたか。
b) 良い方法だと思いますか。

・ 16 a)

1. 知らなかった	0
2. 知っていた	4

紳士協定による対照薬の入手方法について質問したところ、いずれの会社においても日
本の状況を把握していた。

・ 16 b)

1. 思う	3
(→その理由は何ですか)	
1-a. 対照薬供給の質が保たれ、良いプロセスであ る。ただし、治験情報をあまり開示すべきではない。	1
2. 思わない	2
(→その理由は何ですか)	
2-a. MAH が申し合わせに従わないと、治験の開始 が遅れる	1
2-b. 自社の専門的な検討に基づくプロトコールに 提供会社から多くの質問があり、ネゴシエーション のためのプロトコール変更が必要	1
2-c. 結果の公表にあたり、提供会社の了解が必要と なり、制限が入る	1

日本の対照薬調達方法について良いと回答したのは2社で、その理由として「対照薬供給の質が保たれ、良いプロセスである」としながらも、「治験情報をあまり開示すべきではない」とのコメントがあった。一方で、良いとは思わないと回答したのは1社であり、「自社の専門的な検討に基づくプロトコールに提供会社から多くの質問があり、ネゴシエーションのためのプロトコール変更が必要」、さらには「結果の公表にあたり、提供会社の了解が必要となり制限が入る」とコメントしている。

残りの1社は、良いと思うが場合によっては良いと思わないと回答しており、「MAHが申し合わせに従わないと、治験の開始が遅れる」とコメントしている。

7) その他のまとめ

海外から見た日本の紳士協定に対する印象としては、治験薬提供を受けるにあたっての代償（治験情報の提供、プロトコールの変更、結果公表の制限）への懸念、さらに治験開発スケジュールに影響を及ぼしかねない提供時期の不透明さについて問題視していることがうかがわれた。

(2) 考察および課題

今後の対照薬提供・譲受のあり方を検討する上で、欧米での比較臨床試験における対照薬調達の実情が参考になると考え、外資系製薬企業4社の協力を得て欧米の対照薬の調達状況についてアンケート調査を実施した（2004年10月）。

欧米における対照薬（実薬）の調達においては市販品を市場から購入するのが一般的であり、その調達にあたっては先発品・後発品のどちらも使用されていた。この点では、先発会社から対照薬の提供を受ける日本の実態との違いが確認された。

さらに、欧米では対照薬のプラセボ製剤を用いない代わりに、対照薬となる市販品をカプセル封入することで、被験薬との識別不能性を確保していた。その際、通常市販薬とカプセル封入した対照薬との同等性の確認は溶出試験のみを実施するケースが多く見られた。調査対象の外資系製薬企業では、共通してこのようなDBTが実施されていた。

また、市販品を市場から購入し対照薬とする場合、MAH/ジェネリック品会社への連絡等の対応は特にしていなかった。その背景には、欧米では市場から購入するときに治験依頼者とMAH/ジェネリック品会社の間で個別の取り決めをしていないという対照薬調達に関する日本との相違点がある。対照薬に関わる安全性情報の提供、対照薬（市販品）の品質確保、および試験成績の利用は、治験依頼者とMAH/ジェネリック品会社の個々の責任分担で実施されている。

具体的には、次のような状況であった。

対照薬に関わる安全性情報の提供に関しては、MAH/ジェネリック品会社から対照薬を

入手する場合においても、DBTにおける対照薬投与症例の有害事象について MAH/ジェネリック品会社に報告しないケースがあった。US では、市販品を対照薬とした比較試験実施における安全性情報対応は、治験依頼者には2つの選択肢があり、一つは治験依頼者自らが IND に則って当局へ報告する方法と、もう一つは MAH に重篤な有害事象情報を直接送付する方法があるとのことである。調査対象となった外資製薬企業の 1 社からは、一般的には MAH へ直接送付する方法を取るとの追加情報もあった。この場合、MAH との間でどのような取り決めをしているかに関する詳細は把握できていない。

市場から購入した対照薬の品質確保に関しては、市販品として品質が確保されているため、購入後に改めて品質確保の対応を行うことは不要と考えていた。これは、市販品そのものについての品質確保は不要ということであり、市販品に何らかの製剤的加工を施して対照薬とする場合、対照薬としての品質は治験依頼者が確保する必要がある。

DBT の試験成績の利用に関しては、添付文書への記載に際し、特に MAH/ジェネリック品会社への了解などは必要としていなかった。

一方、市場からの市販品購入以外の対照薬（実薬）の調達として、文書での提供依頼により MAH/ジェネリック品会社から入手する方法も見受けられた。MAH/ジェネリック品会社から入手が可能となった場合、日本とほぼ同じぐらいの期間での入手が可能であると思われるが、この方法においては、対照薬の売上げに影響がある時は提供したとしない等いくつかの問題点が挙げられており、入手の困難さも推測された。また、MAH 等から直接入手するのがどのようなケースでどれぐらいの頻度なのかについては今回の調査では把握できていない。

対照薬（プラセボ）の調達に関しては、2社で MAH/ジェネリック品会社に依頼するケースがあったが、いずれの会社も自社あるいは外注で製造して調達すると回答しており、この点においても日本におけるプラセボ調達方法との違いが見られた。

その他、対照薬として市販薬の提供依頼を受けた場合の対応について質問したところ、「提供する」と回答した場合の条件としてプロトコルの入手と審査が挙げられ、日本と同様であった（ただし、プロトコル以外の資料については言及されていない）。また、「提供しない」と回答した場合の理由としては営利的な理由を挙げられており、この点では、倫理的及び科学的に妥当と考えられる場合は対照薬の提供は拒まないとする日本の申し合わせとの相違が見られた。

日本の紳士協定に対する印象については、対照薬の供給の質が保たれ、良いプロセスであるとの回答もあったが、一方では、治験薬提供を受けるに当たっての代償（治験情報の提供、プロトコルの変更、結果公表の制限等）への懸念や、治験開発スケジュールに影響を及ぼしかねない提供時期の不透明さについて問題視していることがうかがわれた。

今回の調査を通じ、欧米と日本での対照薬の調達の方法に大きな相違を見たが、日本へ

の当該システムの導入を検証する際には、欧米との背景（環境や考え方）の違いを十分に留意すべきであると考えられた。

欧米では、市販品については MAH が品質確保、安全性確保に責任があり、市販品に何らかの手を加えた対照薬については治験依頼者にそれらの責任があるという一般的な責任分担を前提に 2 社がそれぞれ対応していると考えられる。一方、日本では提供会社と依頼会社という特別な 2 社間の関係があるがゆえに、両社の責任分担を契約で厳格に管理していると考えられる。今後の対照薬調達のあり方を考えると、限定的な範囲に対して厳格な責任分担を求める状況から、限定的ではないが、治験依頼者と市販品の MAH としての責任分担が個別の取り決めがなくても円滑に履行される関係に移行する必要があると考える。一方で、対照薬入手においては、治験依頼者自らが品質確保のための手段を模索し、市販品との同等性を担保するなど、これまでの申し合わせによる調達とは異なる新たな課題を負うことになる。このような状況変化に対して、規制当局は申し合わせに基づかない対照薬の品質確保、安全性確保に対する視点を養う必要があると考える。

2. 欧米で市販品を対照薬にする場合の留意点(主に品質の観点)

欧米の外資系製薬企業4社に対する調査の結果、市場から市販品を購入し、それをカプセル封入製剤として対照薬にしているという共通点がみられた。このように市販品を対照薬とする場合、具体的にはどのような留意点があるのだろうか。また、対照薬を準備するのにどれくらいの期間/労力を要しているのだろうか。

そこで、欧米では市販品を対照薬にすることで、日本よりも対照薬の調達が容易であると言えるのかどうかを調べてみることにした。アンケート調査の対象となった外資系製薬企業の2社から、さらに具体的な情報を得ることができたので以下にまとめる。

(1)規制当局へ提出する治験薬の CMC データ

1)EU

EUでは臨床試験指令 (Clinical Trial Directive 2001/20/EC) が2004年5月に施行され、治験薬の品質データが規制当局から求められている。治験の開始にあたり、CTA (Clinical Trial application) を規制当局に提出し、その添付資料に治験薬の品質データが規定されている。CTAに相当する日本の治験計画届書では、治験薬の品質データは求められていない。EUではCTAにおける品質データを Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) として、被験薬および対照薬 (プラセボを含む) について ICH CTD-Q のデータ配列に従ってまとめている。

治験薬がEU内で承認を取得している場合は、製品特性概要 (SmPC: Summary of Product Characteristics) を IMPD として提出可能である。これは日本の添付文書に該当するが、承認事項である点が日本とは異なる。対照薬は市販品を用いるため、市販品そのものについては SmPC で十分であるが、IMPD の draft guideline では、modified comparator (何らかの加工を施した対照薬) に対する CMC データが求められている。

なお、現在のところ明確な指針は示されていないが、EUではICH region 以外で購入した対照薬に対しては、完全な IMPD が必要になると考えられている。

2)US

INDのフォーマットとしてPhase Iに使用する治験薬、Phase II・Phase IIIに使用する治験薬に対して CMC データが規定されている。プラセボ製剤に対する CMC データの規定はあるが、実薬対照薬に対する規定はない。

USではCMCデータの提出を省略するためにUSの承認薬を実薬対照薬とすることが望ましい。

(2)対照薬選定における留意点

主に以下の点を考慮する。

- ① 対照薬をどこで（どの国から）購入するか
- ② 国際共同治験に参加する各国における対照薬の承認状況
- ③ 対照薬と各国で承認されている市販薬との間に以下の相違点はないか
 - ・ 用法・用量
 - ・ 剤型
 - ・ 含量
 - ・ 包装資材
- ④ 対照薬の製剤処方における添加物は各国の規制要件に当てはまるか（承認前例の範囲内か）

(3)市販品に使用されている trademark への対応

市販品に印字または刻印されている trademark (logo や商品名など) を治験依頼者が勝手に使用することは違法である。購入した市販品に対するプラセボ製剤を製造したとしても、プラセボ製剤に trademark を使用することはできない。このため、欧米では市販品をカプセル封入 (encapsulated) するなどして、trademark を隠している。カプセル封入以外には、印字を拭き取る、錠剤にコーティングを施すなど、実際には種々の方法が検討される。

(4)対照薬の準備のための主なステップ

製剤開発から最終的に包装・表示され、治験薬として使用可能になるまでに少なくとも 6 ヶ月は必要であり、通常、1 年間の準備期間を見込んでいる。また、購入から製造、包装・表示に要した期間はその分、残存する有効期間 (shelf life) が減ってしまうため、比較試験実施期間を担保するための効率的な製剤開発が重要である。

1)製剤開発

- ✓ trademark のブラインド化の方法検討
- ✓ 対照薬の規格及び試験方法の検討 (ブラインド化のための製剤加工の程度を踏まえて)
- ✓ 対照薬とオリジナルの市販品の同等性 (ブラインド化のための製剤加工の程度を踏まえて)
 - カプセル封入製剤の場合は、溶出試験のみとするのが一般的
 - (ヒトでの生物学的同等性試験は処方を改めて仕立て直すような場合に検討される)
- ✓ 安定性試験
 - 比較試験開始前に安定性を数ヶ月先行させて、比較試験と安定性試験を並行して走らせる方法などを検討。

→カプセル封入剤では、湿気に対する感度がオリジナルの錠剤とは異なるなどの理由から、加速試験と長期保存試験の両方を実施。

2)市販品の購入および対照薬の製造

- ✓ できるだけ同一ロットの市販品を購入する。
→一度に同一ロットを大量購入すると、先発会社の横槍を誘発する可能性がある。
- ✓ 比較試験の実施期間をカバーする有効期間（shelf life）であることが重要。
- ✓ ブラインド化の方法に応じた対照薬の製造
- ✓ 対照薬の品質確認

3)包装・表示

- ✓ 適切な資材に包装、さらに表示を行う。
- ✓ 比較試験用の治験薬として出荷。

(5)カプセル封入製剤の CMC 対応(EU の例)

市販品のカプセル封入製剤を対照薬とした場合の主な CMC 対応事項を以下に示す。内容の詳細は ICH CTD-Q の製剤パートを参照されたい。

- ✓ P.1.製剤及び処方
- ✓ P.2.製剤開発（成分、製剤設計等）
- ✓ P.3.1.製造業者
- ✓ P.3.3.製造工程及びプロセスコントロール（包装工程を含む）
- ✓ P.5.1.規格及び試験方法
- ✓ P.5.2.分析方法（確認試験、含量均一性試験、溶出試験等）
- ✓ P.5.3.分析方法のバリデーション
- ✓ P.5.4.ロット分析
- ✓ P.7.1.容器及び施栓系（一次包装材料など）
- ✓ P.8.1.安定性のまとめ及び結論
- ✓ P.8.3.2.安定性データ（加速試験と長期保存試験）

(6)考察および課題

欧米では市販品を購入して対照薬として比較試験で使用できるまでに少なくとも 6 ヶ月、通常は 1 年間を要しているという事実は、日本の申し合わせに基づく対照薬調達と同等以上の労力と考えられる。対照薬準備に必要な期間を予め開発計画に組み込んでおり、その期間が治験依頼者のノウハウで決まるという点が日本とは異なっている。また、治験開始

前の規制当局の了解を得るために CMC データが求められている点も日本にはない負荷である。

日本は治験計画届書を届け出るときには、治験薬概要書以外に CMC データとしては要求されていない。言い換えると、日本の規制当局が対照薬にどのような品質を求めているのかという点が明確になっていないことにもなる。日本では、製薬協の自主申し合わせに基づく対照薬入手が公知となっており、その点では対照薬の品質は提供会社によって担保されている。しかし、申し合わせは規制要件ではなく、あくまでも業界の自主的な取り決めである。

申し合わせによる交渉が成功せずに、市販品を購入して double dummy 法による比較試験を実施しなくてはならない場合は、プラセボ製剤を自前で準備する必要があり、trademark への対応（ブラインド化）を十分検討する必要がある。欧米と同様にカプセル封入製剤とした場合、オリジナルの市販品との同等性をどのようにクリアするかが課題である。カプセル封入製剤は、錠剤をまるごと封入する場合や錠剤を砕いて封入する場合などがあり、同等性を欧米と同様に溶出試験（必要に応じて更に含量均一性試験など）で担保できるのかについて規制当局との意見交換が必要ではないかと思われる。日本で市販品を購入して対照薬にする場合は、治験薬 GMP に基づく対応とともに、欧米における対照薬の CMC データを参考に品質確保に取り組む必要がある。

国際共同治験で対照薬を日本以外の国で調達する場合、EU や US のように対照薬がどこで調達されたかによる規制上の取り扱いについては日本では検討されていない。臨床開発のグローバル化を踏まえると、申し合わせに依存した対照薬の品質確保だけでは、対応しきれない状況になってきている。対照薬として必要な品質のレベルについて、欧米で共通して用いられているカプセル封入製剤の事例などを参考に業界と規制当局が率直に検討する必要があると考える。

以上

海外の比較臨床試験（実薬を対照とした DBT）における

対照薬の調達に関するアンケート調査

Introduction & Instructions

「アンケートの背景と目的」:

日本では、比較臨床試験用の対照薬の調達は、日本製薬工業協会が策定した「対照薬の提供及び譲受に関する申し合わせ」（以下、「紳士協定」という。）に従い、対照薬の開発を行った先発会社から調達を行っています。

実際のところ、その対照薬の入手には、依頼をしてから約 6～9 ヶ月かかっています。また、この紳士協定では、対照薬に該当する医薬品を市場から購入し、先発会社に無断で使用することは厳に慎むべきとされています。

元々、この紳士協定は、比較試験に使用される対照薬の提供及び譲受が円滑に実施されることを目的として策定されていますが、提供する側の会社の一部には、提供を拒否する場合も見受けられます。その他にも、対照薬の提供時期を遅らせるために、必要以上に試験に関する資料を要求したり、依頼会社へ数多くの質問をして回答を求めたりするなど、対照薬の入手には困難を要している現状があります。

よって、今後の日本における対照薬供給プロセス改善の検討を行うため、海外での対照薬供給プロセスの事例を参考にしたいと、このアンケートを通じ、海外の状況を教えて頂きたいと思っております。

「アンケートの記入に関するお願い」:

以下の項目にお答え下さい。該当するチェックボックスをクリックし、また、必要に応じ、下線上にコメントを記入してください。

対照薬の入手方法として最も一般的な方法について、該当事項をお選びください。複数回答になっても構いません。

この質問票は、経口剤を対照薬とした場合を想定して作成されています。それ以外の場合についても、回答可能であれば、できるだけご記入ください。

Question sheet

「基本事項」:

A) 御社は以下のどの分類に入りますか。

- 米国に本社のある多国籍企業
- 欧州に本社のある多国籍企業
- 開発業務受託機関
- その他（具体的に記入下さい。）: (_____)

B) このアンケートにお答え頂いた方は、どこの管轄ですか。

- FDA
- EMEA
- その他（具体的に記入下さい。）: (_____)

「対照薬（実薬）の調達を行う場合」:

- 1) 今までに実施した実薬対照の DBT 対照薬は、ブランド品（先発品）、ジェネリック品（後発品）いずれでしょうか。

(該当する全てのボックスにチェック下さい。)

- ブランド品
 ジェネリック品

- 2) 対照薬（実薬）はどの様に入手していますか。

(該当する全てのボックスにチェック下さい。)

- 市販品を市場から購入
〔 卸 その他：(____)〕
 市販品の承認取得会社（MAH: Marketing Authorization Holder）から入手（購入）
 ジェネリック品会社から入手（購入）
 自社/外注で製造

- 3) 市場から購入の場合、MAH/ジェネリック品会社へは何らかの対応をしていますか。

(該当する全てのボックスにチェック下さい。)

- 特に対応せず
 使用する旨を連絡する
→MAH/ジェネリック品会社へ連絡する理由は何ですか：(____)
(例：対照薬に関する安全性情報の提供依頼)
 試験終了後、比較試験結果の情報伝達を行う

- 4) 市販品を MAH/ジェネリック品会社から入手（購入）の場合について、

- 4a) 入手時の方法はどの様に行いますか。

- 文書等での提供（購入）依頼により入手可能
 その他（具体的に記入下さい。）：(____)

- 4b) 入手の際、何か問題はありますか。

- 特に問題なし
 その他（具体的に記入下さい。）：(____)

- 5) 入手した対照薬の品質確保はどの様に担保していますか。

- 市販品として品質が確保されており、改めて品質確認は不要
 MAH/ジェネリック品会社から品質試験結果を入手
 自社で品質確認の試験を実施
 第3者の試験機関で品質確認の試験を実施
 その他（具体的に記入下さい。）：(____)

「対照薬（プラセボ）の調達を行う場合」:

- 6) 対照薬のプラセボ製剤を使用する場合、どの様に調達されますか。

- MAH/ジェネリック品会社に依頼し入手
 自社で製造

外注で製造

「対照薬（プラセボ）の調達を行わない場合」:

- 7) 対照薬のプラセボ製剤を使用しない場合、被験者投与時の製剤識別不能性の措置はどの様に行いますか。
- 錠剤をカプセル封入 **encapsulated** 製剤
- 対照薬の原薬を入手し自社/外注で製造
- その他（具体的に記入下さい。）: (_____)
- 8) カプセル封入製剤、又は原薬を入手し自社/外注で製造の場合、市販薬と対照薬との同等性の確認はどの様に行いますか。
- 溶出試験のみ実施
- ヒトでの BE 試験のみを実施
- 溶出試験とヒト BE 試験の両方を実施
- 特に対応せず

「対照薬の MAH/ジェネリック品会社への対応」:

- 9) DBT で発現した有害事象について、対照薬投与症例（開鍵後）の規制当局への報告はどの様に行いますか。
- 対照薬の MAH/ジェネリック品会社へ報告し、DBT の治験依頼者と対照薬の MAH/ジェネリック品会社が別々に規制当局へ報告
- 対照薬の MAH/ジェネリック品会社へ報告し、MAH/ジェネリック品会社から規制当局へ報告
- 対照薬の MAH/ジェネリック品会社へ報告し、DBT の治験依頼者が規制当局へ報告
- 対照薬の MAH/ジェネリック品会社へ報告せず、DBT の治験依頼者が規制当局へ報告
- 10) DBT 実施中に、対照薬とした市販品の自発報告の入手はどの様に行いますか。
- 自発報告を MAH/ジェネリック品会社から入手し、DBT の安全性対応を検討
→入手する情報は何か。
- 重篤未知の副作用のみ
- 重篤な有害事象
- その他（具体的に記入下さい。）: (_____)
- 規制当局の措置として、公表された場合に DBT の安全性対応を検討
- 特に対応せず

- 1 1) DBT の結果の利用について、
DBT における対照薬のデータを添付文書（EU: SPC, US: PI）の臨床試験成績に記載するときに、
MAH/ジェネリック品会社の了解が必要でしょうか。
- 不要
 必要 →どのような手順をとりますか：(_____)

「対照薬のコストと入手までの時間」:

- 1 2) 対照薬（プラセボ含む）を MAH/ジェネリック品会社から入手する場合、その費用は、どのように算定されていますか。
- 原価
 原価+人件費
 その他（具体的に記入下さい。）：(_____)
- 1 3) 対照薬（プラセボ含む）を MAH/後発品会社から入手する場合、通常どれくらいの期間を要しますか。
- ~3 ヶ月
 ~6 ヶ月
 6 ヶ月以上

「対照薬の提供依頼を受けた場合」:

- 1 4) 対照薬として貴社の市販薬の提供を依頼された場合、提供しますか。
- 提供する →その場合の条件は何ですか：(_____)
 提供しない →その理由は何ですか：(_____)

「その他」:

- 1 5) DBT 以外の比較試験（例：臨床薬理試験）では、対照薬をどの様に入手していますか。
- DBT と同様の対応
 DBT と異なる対応 →上記設問 2)、3) について、その方法を簡単に記載して下さい。:
(_____)
- 2) 対照薬の入手方法
- 市販品を市場から購入
[卸 その他：(_____)]
- 市販品の承認取得会社（MAH: Marketing Authorization Holder）から入手（購入）
 ジェネリック品会社から入手（購入）
 自社/外注で製造
- 3) MAH/ジェネリック品会社への対応
- 特に対応せず
 使用する旨を連絡する
→MAH/ジェネリック品会社へ連絡する理由は何ですか：(_____)
(例：対照薬に関する安全性情報の提供依頼)
- 試験終了後、比較試験結果の情報伝達を行う

16) 日本では、製薬協が定めた紳士協定により先発品を MAH より入手することになっています。

16a) そのことについて知っていましたか。

知らなかった

知っていた

16b) 良い方法だと思いますか。

思う

思わない →その理由は何ですか：(_____)

設問は以上です。ご協力有難うございました。

このフォームは、アンケート依頼者へご返送ください。